



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA CMN
“LA RAZA”
SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA

FRECUENCIA DE LINFOMA NO HODGKIN EXTRANODAL EN PACIENTES
PEDIATRICOS DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL GENERAL
GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA CMN LA RAZA EN UN PERIODO DE 4 AÑOS.

TESIS:

Que para obtener el título de:
Médico Oncólogo Pediatra

PRESENTA

Agustina Cruz Cruz.

ASESOR DE TESIS

Dra. Susana Elizabeth Anaya Aguirre.

ASESORES ASOCIADOS:

Dra. Sandra Alicia Sánchez Félix.

Dr. José Marcos Félix Castro.

Ciudad Universitaria, Cd. Mx., 2018.





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

IDENTIFICACION DE INVESTIGADORES

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

Tesista: Dra. Agustina Cruz Cruz.

Médico Adscrito al servicio de Oncología Pediátrica HG del CMN la Raza.

E-mail: agus270574@yahoo.com.mx

Teléfono: 55 4358 4053.

INVESTIGADORES ASOCIADOS

Tutor de Tesis: Dra. Susana Elizabeth Anaya Aguirre .

Enc. Jefatura de Oncología Pediátrica HG del CMN la Raza.

E-mail: s311276@hotmail.com

Teléfono: 55 44 63 33 33.

Dra. Sandra Alicia Sánchez Félix.

Enc. División de Pediatría del HG del CMN la Raza.

E-mail: polosan@infosel.net.mx

Teléfono: 55 54 51 06 90.

Dr. José Marcos Félix Castro

Médico Adscrito al servicio de Oncología Pediátrica HG del CMN la Raza.

E-mail: josemarcosfelix@hotmail.com

Teléfono: 55 25 24 67 08.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA
HOSPITAL GENERAL "GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"
HOJA DE FIRMAS**

DRA. MARÍA TERESA RAMOS CERVANTES.

ENC DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION
EN SALUD DEL HG "DR GAUDENCIO GONZALEZ
GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA".

DRA. SANDRA ALICIA SÁNCHEZ FÉLIX.

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ONCOLOGIA
PEDIATRICA DEL HG "DR. GAUDENCIO GONZALEZ
GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA". ENC. DIVISION DE
PEDIATRIA.

DR. JOSÉ MARCOS FÉLIX CASTRO.

MÉDICO ONCÓLOGO PEDIATRA ADSCRITO AL
SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HG "DR.
GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA".

DRA. SUSANA ELIZABETH ANAYA AGUIRRE.

ENC. JEFATURA DE ONCOLOGIA PEDIATRICA
ADSCRITO AL SERVICIO DE ONCOLOGIA
PEDIATRICA DEL HG "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ
GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA".

DRA. AGUSTINA CRUZ CRUZ.

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ONCOLOGIA
PEDIATRICA DEL HG "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ
GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA".

INDICE

INDICE	4
RESUMEN	5
ANTECEDENTES	6
JUSTIFICACION	28
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	29
OBJETIVO GENERAL	29
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	29
MATERIAL Y MÉTODOS	29
DEFINICION DE VARIABLES	31
DESCRIPCION DEL ESTUDIO	34
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	34
CONSIDERACIONES ÉTICAS	34
RECURSOS	36
RESULTADOS	36
DISCUSION	41
CONCLUSION	43
ANEXOS	44
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS	46
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47

RESUMEN.

FRECUENCIA DE LINFOMA NO HODGKIN EXTRANODAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL SERVICIO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA DEL HOSPITAL GENERAL “GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA” CMN LA RAZA EN UN PERÍODO DE 4 AÑOS.

Autores: Cruz-Cruz Agustina, Anaya-Aguirre Susana Elizabeth, Sánchez-Félix Sandra Alicia, Félix-Castro José Marcos.

Introducción: El término **LINFOMA NO HODGKIN EXTRANODAL (LNHE)**, se refiere a linfomas que se presentan con enfermedad en cualquier órgano o tejido distintos a los ganglios linfáticos o el bazo.

Comprenden el 25-40% de los LNH y pueden ocurrir en cualquier órgano. **(20)**.

Objetivo General: Fue determinar cuál es la frecuencia del Linfoma No Hodgkin Extranodal de los pacientes del Servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General Gaudencio González Garza CMN La Raza en el periodo comprendido de Enero 2009 a Enero 2013.

Objetivo Específico: Fue conocer las características demográficas de los pacientes del Servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General Gaudencio González Garza del CMN La Raza, con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin Extranodal en el periodo comprendido de Enero 2009 a Enero 2013.

Material y Métodos: Este es un estudio observacional, transversal retrospectivo y descriptivo, donde se seleccionaron pacientes con diagnóstico de linfoma no hodgkin extranodal atendidos en el servicio de oncología pediátrica del hospital general Gaudencio González Garza del centro médico nacional la raza en el periodo comprendido de enero del 2009 a enero del 2013. Que tuvieron una edad entre 0 y 16 años, que se les haya realizado biopsia y cuente con reporte de histopatología, así como también que cuente con historia clínica y expediente médico completo.

Análisis estadístico: Se realizó mediante el programa SPSS, mediante un análisis univariado determinando medias con desviación estándar o medianas con intervalos inter cuartiles, así como frecuencias simples y proporciones.

RESULTADOS:

Se incluyeron un total de 12 pacientes, de los cuales: Correspondieron 5 al género femenino (42%) y 7 al género masculino (58%). La edad fue de 7.4 +/- 3.4 años, con un rango de 3 a 14 años (Figura 1). Con respecto a la edad se agruparon de la siguiente forma: Preescolares: 4 (33.33%), Escolares: 7 (58.33%), Adolescentes: 1 (8.33%). En cuanto a la variedad histológica del LNHE se reportó: LNH

de Células “B” Maduras (tipo Burkitt): 5 pacientes (41%) LNH de Precursores Linfoides (Linfoblástico de células “T”): 5 pacientes (41%),LNH de Células “B” Maduras (Difuso de Células Grandes): 2 pacientes (18%). Respecto al tipo de tratamiento empleado (Figura 3): 8 (67%) recibieron únicamente Quimioterapia; 3 (25%) Quimioterapia + Radioterapia; 1 (8%) Quimioterapia + Trasplante de Células Troncales Hematopoyéticas. De acuerdo al sitio de localización del Linfoma No Hodgkin (LNH), se agruparon de la siguiente forma: 2 casos en Nasofaringe y 1 caso en: Glándula mamaria izquierda, Colon descendente, Hueso Iliaco derecho, Cuero cabelludo, Sistema Nervioso Central (Región Frontoparietal derecha), Cúbito izquierdo/Piso pélvico, Mandíbula derecha, Testicular Bilateral y Estómago (Cuerpo gástrico).En cuanto a la evolución, de los 12 pacientes estudiados : 8 (67%) están vivos y 2(17%) fallecieron por complicaciones asociadas al tratamiento recibido, pero libres de enfermedad, 1(8%) Falleció por progresión de la enfermedad (por abandono de tratamiento), 1 (8%) Falleció por progresión de la enfermedad y por complicaciones asociadas al tratamiento.

CONCLUSION:

Observamos que de la población total estudiada, el sitio extranodal de mayor frecuencia afectado fue para el Tracto Gastrointestinal (2 pacientes: 16.66%) y el Tracto Sino-Nasal (2 pacientes: 16.66%). Datos que coinciden con los sitios de mayor frecuencia reportados en la literatura a nivel mundial.

ANTECEDENTES.

LINFOMA NO HODGKIN (LNH)

DEFINICIÓN:

Grupo heterogéneo de neoplasias, caracterizado por la proliferación de células malignas de linaje linfoide o histiocítico que incluye diferentes enfermedades definidas por sus características clínicas, epidemiológicas, histológicas, inmunológicas, moleculares y citogenéticas; todas ellas con capacidad de diseminación debido a que están constituidas por células del Sistema Inmune y su circulación es sistémica, aunque generalmente se restringe al tejido linfoide, puede ocurrir en tejido extralinfoide y es posible la invasión de la médula ósea. **(2,16).**

Incluyen todos los linfomas que no son clasificados como Linfomas de Hodgkin. **(1).**

INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGIA.

La incidencia varía de acuerdo a la edad y a las diferentes áreas del mundo.

En estados Unidos y países desarrollados los LNH comprenden la tercera causa más común de entidades malignas en los niños, después de las Leucemias y tumores del Sistema Nervioso Central. En México se ubican en el segundo lugar después de las Leucemias Agudas, con una frecuencia del 16% **(16).**

Corresponden un 15% de todas las neoplasias de la infancia en menores de 20 años y entre 10-12% de todas las neoplasias en los pacientes pediátricos..

En Estados Unidos, se diagnostican aproximadamente 750 a 800 casos nuevos.

Existe un marcado predominio en todos los grupos de edades, pero particularmente en niños menores de 15 años, en quienes tres cuartos de los casos ocurre en hombres. (1)

Son la causa de aproximadamente 7-10% de las enfermedades malignas de la edad pediátrica de acuerdo a estadísticas de Estados Unidos y Europa.

En Estados Unidos, el SEER (Programa de Vigilancia Epidemiológica), reporta una incidencia anual promedio en menores de 20 años de 1 por 100,000. Sin embargo la incidencia varía según el país.

En el Instituto Nacional de Cáncer en Estados Unidos, se reportó la incidencia por cada millón de habitantes pediátricos en diferentes grupos de edad de 1975 al 2000. Los niños menores de 5 años, mostraron una incidencia de 2.8, aquellos de 5-9 años de edad una incidencia de 8.8, los de 10-14 años mostraron una incidencia de 14.3 y aquellos de 15-19 años, la incidencia fue de 21.8.

Para el periodo 2001-2003 la incidencia se ajusto de acuerdo a la edad, siendo 27.84 por millón para niños de 19 años de edad y 20.25 para las niñas de la misma edad.

Comparativamente en Europa para el mismo rango de edad, el porcentaje más alto reportado fue en Italia con 69 y 64 casos por millón para niños y niñas respectivamente.

En Alemania y España han reportado menor incidencia con 14 y 6 por millón respectivamente.

En años recientes, la incidencia del LNH ha incrementado en todo el mundo, especialmente para el LNH Primario extranodal o extralinfático (9).

ETIOLOGIA:

La etiología del LNH es ampliamente desconocida. Estudios epidemiológicos han evaluado exposiciones pre y postnatales, sin obtener resultados útiles en la mayoría de las veces y las exposiciones evaluadas no han sido asociadas al incremento del riesgo de LNH.

El uso de pesticidas en casa se ha vinculado con el riesgo, sin embargo no se ha identificado un agente en específico.

La Fenitoina ha sido asociada con el "Pseudolinfoma", el cual usualmente presenta regresión al discontinuar la droga. (1).

La relación entre el Virus de Epstein Barr y la patogénesis inició con investigaciones dentro de la epidemiología de un Linfoma de niños de África Ecuatorial, conducido por Denis Burkitt.

Estos estudios iniciales, generaron investigaciones posteriores, donde Anthony Epstein, un joven virólogo iniciara la búsqueda de "Virus Oncogénicos Humanos", descubriendo inicialmente un herpes virus en cultivos de tejidos de Linfoma de Burkitt y en estudios serológicos subsecuentes se demostró que el Virus de Epstein Barr (VEB) como agente causal de la Mononucleosis, desde entonces se ha demostrado que el VEB puede eficazmente transformar a las Células B humanas en células inmortales (en líneas celulares in vitro), estando por lo tanto relacionado con numerosas entidades

malignas, especialmente en enfermedades linfoproliferativas de pacientes inmunocomprometidos (1).

CLASIFICACION.

Durante los últimos 50 años, se han propuesto y revisado numerosos esquemas de clasificaciones. La nueva clasificación de la OMS (Organización Mundial de la salud), del LNH recientemente adoptada (incorpora características morfológicas, inmunofenotipo, citogenéticas, moleculares, comportamiento clínico y algunos aspectos de etiología y patogénesis); se ha convertido en el estándar internacional para la práctica clínica e investigación a partir del 2008. (2). (**ANEXO 1**).

LINFOMAS NO HODGKIN EXTRANODALES.

El término **LINFOMA NO HODGKIN EXTRANODAL (LNHE)**, se refiere a linfomas que se presentan con enfermedad en cualquier órgano o tejido distintos a los ganglios linfáticos o el bazo.

Comprenden el 25-40% de los LNH y pueden ocurrir en cualquier órgano. (20).

Es una categoría heterogénea de tumores que se consideran diferentes y menos comunes que los LNH Primarios Nodales.

En años recientes, la incidencia del LNH ha incrementado en todo el mundo, especialmente para el LNH Extranodal (LNHE). El LNH Gastrointestinal es el más común (30-45% de los LNHE) (9).

El conocimiento de los LNHE como un grupo separado es limitado. Estudios realizados indican que el pronóstico depende de la etapa y la histología y no la localización primaria. (6).

Los sitios más comunes incluidos en esta categoría son: Tracto Gastrointestinal y nasofaríngeo; los otros sitios son: Tiroides, Mama, Glándula Salival, Pulmones, Cerebro, Testículos, Orbita y Piel.

Todos tienen presentaciones clínicas y características histopatológicas únicas y pueden estar asociados a desordenes autoinmunes.

A) LINFOMA NO HODGKIN EXTRANODAL PRIMARIO GASTROINTESTINAL.

El tracto gastrointestinal es el sitio extraganglionar más común afectado por linfoma, comprendiendo del 5-20% de los casos. Es una entidad muy rara, constituyendo entre 1-4% de todas las malignidades gastrointestinales. Es usualmente secundario a enfermedades nodales generalizadas. Aunque virtualmente el linfoma se puede originar de cualquier región del tracto gastrointestinal; los sitios más comúnmente involucrados en términos de ocurrencia son: **Estomago (60-75%), seguido del Intestino delgado, Región ileocecal y recto.** (7).

A diferencia de los adultos, en quienes el estomago es el sitio más frecuente; el intestino delgado y grueso son los sitios mayormente afectados en el grupo de edad pediátrico.

El pico de incidencia en cuanto a edad es de 5-15 años (8).

Histológicamente casi el 90% de los linfomas gastrointestinales primarios son de linaje celular "B", con muy pocos linfomas de células "T" y Linfomas de Hodgkin.

Ciertos factores han sido implicados en la patogénesis del Linfoma Gastrointestinal, incluyendo infección por *Helicobacter pylori*, Virus de Inmunodeficiencia Humana (HIV), Enfermedad Celiaca, *Campylobacter jejuni*, Virus de Epstein Barr, Virus Linfotrófico humano de células "T", Enfermedad Inflamatoria Intestinal e inmunosupresión.

Los criterios de Dawson son utilizados para etiquetar al Linfoma Primario Gastrointestinal, que incluyen:

- Ausencia de linfadenopatía periférica al momento de presentación.
- Falta o ausencia de ensanchamiento mediastinal.
- Recuento diferencial normal de células leucocitarias.
- Predominio de lesión intestinal al momento de laparotomía con solo nódulos linfáticos que obviamente afectan sitios vecinos, sin involucro linfomatoso de hígado y bazo.

Los diferentes procedimientos para el diagnóstico incluyen: Ultrasonido endoscópico, biopsias endoscópicas, Tomografía computada, Resonancia Magnética y FDG-PET (Tomografía con Emisión de Positrones con 18F-Fluorodesoxiglucosa). (7).

LINFOMA GÁSTRICO.

El Linfoma gástrico representa el 3-5% de todos los tumores malignos del estómago. La fisiopatología no es del todo conocida. *Helicobacter pylori* puede jugar un rol importantes en el desarrollo de Linfoma Difuso de células grandes "B" y pocos estudios han mostrado remisión completa después de la erradicación con terapia única.

En contraste, el LNH primario gástrico con linaje "T", es relativamente raro con solo un 7% de los linfomas gástricos en áreas endémicas infectadas por VLHT-1 (Virus Linfotrófico Humano tipo 1).

La edad de mayor presentación es después de los 50 años, con una relativa predilección por el sexo masculino.

Los síntomas son inespecíficos e indistinguibles de otras condiciones clínicas benignas y malignas; los más comunes son: dolor en epigastrio, pérdida de peso, náusea y vómito. Ocasionalmente una masa abdominal palpable. La linfadenopatía es rara; la perforación, sangrado u obstrucción son muy poco comunes, los síntomas B tampoco son comunes.

Aunque todas las clases histológicas del LNH nodal pueden surgir del estómago, la mayoría de ellos son de origen celular B. El Linfoma MALT (Linfoma de Tejido Asociado a la Mucosa) y el Linfoma Difuso de Células Grandes B (DLBCL), representan más del 90%. Los tumores de células B pueden expresar la inmunoglobulina de superficie y antígenos pan-B (CD19, CD20, CD79).

Las translocaciones más comunes vistas y mencionadas tempranamente incluyen: t(14; 18) (q32; q21) con rearrreglo-BCL2, t(3;14) (p27;q32) con rearrreglo MYC respectivamente.

La endoscopia no puede distinguir el linfoma gástrico de los carcinomas gástricos más comunes. Los tres principales patrones que pueden reconocerse incluyen: ulceración, infiltración difusa y masa polipoide, las cuales son inespecíficas. Sin embargo, la endoscopia representa una herramienta principal para el diagnóstico inicial y el seguimiento de los casos, así como para la obtención de biopsias.

El Ultrasonido Endoscópico es altamente preciso en la detección de infiltración linfomatosa profunda y la presencia de nódulos linfáticos perigástricos.

Los patrones radiográficos del linfoma gástrico observados en estudios de doble contraste incluyen: úlceras, masas polipoides, engrosamiento de los pliegues, lesiones nodulares o infiltrantes de la mucosa, los cuales no son concluyentes.

La preservación de la distensibilidad y flexibilidad gástrica a pesar de la extensa infiltración con engrosamiento de los pliegues; es un hallazgo mas sugestivo de linfoma de la pared gástrica en la Tomografía Axial Computada.

Las características en la Resonancia Magnética incluyen: engrosamiento irregular de los pliegues gástricos, infiltración submucosa, lesiones anulares contraídas, tumor con crecimiento exofítico, masas mesentéricas y linfadenopatía mesentérica y retroperitoneal (7).

LINFOMA DE INTESTINO DELGADO.

Los tumores malignos primarios del intestino delgado son muy raros, representando menos del 2% de todas las enfermedades malignas gastrointestinales. El LNH constituye del 15 al 20% de todas las neoplasias del intestino delgado y del 20-30% de todos los linfomas primarios gastrointestinales; el íleo es el sitio mas común (60-65%), seguido del yeyuno (20-25%), duodeno (6-8%) y otros sitios (6-8%). (7).

Hay muchas publicaciones a cerca de la epidemiología y características clínicas del LNH Primario Intestinal, solo muy pocas son las publicaciones que han reclutado mas de 80 pacientes, todos ellos publicados antes del 2003.

La edad de presentación varía de acuerdo al subtipo histológico, la edad promedio reportada en la literatura es de 46 años, con predominio en hombres con respecto a las mujeres (2.5:1). (9).

La presentación clínica es inespecífica y los pacientes tienen síntomas tales como dolor abdominal tipo cólico, náusea, vómito, pérdida de peso y muy raramente síntomas obstructivos, perforación o diarrea.

Los LNH de intestino delgado son mas heterogéneos que aquellos que involucran estomago.

Los linfomas tipo Burkitt afectan principalmente a niños y están asociados con VEB/HIV (Virus Epstein Barr/ Virus de Inmunodeficiencia Humana). El linfoma de células T de intestino delgado representa aproximadamente 10-25% de todos los linfomas primarios de intestino delgado que ocurren como enteropatía asociada a Linfoma de células T y la mayoría de ellos se complican con Enfermedad de Crohn.

El diagnóstico y evaluación ha sido revolucionado desde la introducción de la capsula endoscópica y la técnica de doble balón la enteroscopia, la cual es capaz de permitir biopsias, así como realizar las intervenciones.

Los linfomas de intestino delgado aparecen como una masa, pólipo y úlcera; las cuales no se distinguen de otras lesiones.

Las características radiográficas son inespecíficas, planteando dificultad para distinguir entre otras lesiones benignas o malignas.

La característica común se observa en estudios con bario y en tomografía:

“Forma Polipoide”: nódulos múltiples, forma infiltrativa con excavación y fistulización.

“Forma invasiva mesentérica”: con una masa extraluminal.

Las características radiográficas usualmente no se correlacionan con los subtipos histológicos (7).

LINFOMA COLORECTAL.

Constituye del 6-12% de todos los linfomas gastrointestinales. La mayoría de los linfomas colorectales son secundarios al involucro de enfermedades de amplia diseminación. Es una entidad muy rara, constituyendo solo 0.2% de todos los tumores malignos de origen en región colorectal, ciego, colon ascendente y recto (7).

Los factores etiológicos involucrados en el desarrollo del linfoma primario colorectal son desconocidos. Sin embargo, se ha observado alta frecuencia en condiciones de inmunocompromiso, tales como: Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Colitis Ulcerativa, infecciones por HIV y en pacientes post-trasplantados.

La enfermedad afecta predominantemente a hombres (Relación hombre-mujer 2:1) entre la quinta-séptima década de la vida, presentándose como dolor abdominal, pérdida de peso, cambios en los hábitos intestinales, masa abdominal palpable. El sangrado de tubo digestivo bajo puede encontrarse entre un 15-80% de los pacientes. La obstrucción y perforación son relativamente raras. La rareza de estos síntomas, sugiere que a pesar del gran tamaño del linfoma, la ulceración mucosa generalmente no ocurre (10).

El ciego es la localización mas frecuente, probablemente debido a la gran cantidad de tejido linfoide en esta región (10).

El linfoma de la región colorectal es en su mayoría de linaje de células B. Comprende un Linfoma de bajo grado de células “B”. El subtipo histológico más común en colon y recto es el Linfoma Difuso de Células Grandes “B”, con un rango de frecuencia entre 47-81%, dependiendo de la localización geográfica. (7, 10).

La falta de sintomatología específica hace difícil establecer el diagnóstico, desafortunadamente para algunos pacientes el procedimiento quirúrgico es la única herramienta para el diagnóstico. Como una lesión rara, requiere un alto índice de sospecha. Debido al retraso en el diagnóstico en el 30-65% de los pacientes, la cirugía representa una urgencia.

En más de la mitad de los pacientes el linfoma se presenta como enfermedad voluminosa, alcanzando más de 5cms de diámetro, logrando palparse en una simple exploración física y confirmarse a través de ultrasonido.

La Colonoscopia es valiosa en el diagnóstico del Linfoma Primario de Colon en un entorno no urgente, pero no siempre es posible determinar este tipo de tumor debido a una biopsia inadecuada, además de la necesidad de esperar tiempo en la realización de inmunohistoquímica.(10).

Planear radiografía simple de abdomen no es útil, el enema puede ser útil, pero no distingue entre el adenocarcinoma o poliposis del linfoma.

Las características radiográficas pueden ser localizadas o difusas.

La Tomografía Axial Computada (TAC) en la forma focal, muestra una diseminación infiltrativa originada de la submucosa, generando un engrosamiento uniforme de la pared intestinal.

La infiltración de la muscularis propia y el plexo del sistema autónomo, puede resultar en atonía, dilatación aneurismática del lumen.

Cuando la TAC revela la presencia de un proceso infiltrativo, acompañado por nódulos linfáticos grandes en el abdomen o pelvis, la primera consideración de diagnóstico diferencial debe ser el Linfoma y debe ser excluido con la biopsia endoscópica.

La utilidad del PET (Tomografía de Emisión de Positrones) en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes aun no está bien establecido.

Dawson y colaboradores, establecieron los criterios de diagnóstico de los LNH Primarios Colorectales en 1961. Estos son:

1. Sin evidencia de nódulos linfáticos aumentados de tamaño cuando se valora al paciente de primera vez.
2. Radiografía de tórax sin ensanchamiento evidente de ganglios mediastinales.
3. Recuento de células blancas y diferencial en parámetros normales, así como biopsia de hueso normal.
4. Por laparotomía se observa afección de nódulos linfáticos regionales.
5. Hígado y bazo libres de tumor. **(10)**.

A través de la endoscopia, aparece como lesiones fungiformes, ulcerativas, infiltrativas, ulcerofungiformes y ulceroinfiltrativas.

Las formas fungiformes y ulcerofungiformes son las más comunes.

Las apariencias radiográficas son variables y significativamente parecidas a otras condiciones benignas y malignas de la región colorectal.

Las imágenes de un enema de bario de doble contraste pueden ser divididas en lesiones focales y difusas.

Las lesiones focales incluyen: masa polipoide, infiltración circunferencial, con superficie mucosa lisa o ulceración extensa, modularidad mucosa o engrosamiento de los pliegues.

Las lesiones difusas abarcan lesiones ulcerativas difusas y lesiones nodulares. **(7)**.

TRATAMIENTO DE LINFOMAS GASTROINTESTINALES.

La estrategia de tratamiento del LNH Gastrointestinal dependerá de la edad del paciente, escenario clínico, subtipo histológico, la extensión y la carga tumoral; la comorbilidad, entre otros factores.

La cirugía, quimioterapia, radioterapia y radio-inmunoterapia son las diferentes modalidades para su manejo y pueden ser aplicados en diferentes combinaciones. **(7)**.

El enfoque del tratamiento ideal en el LNH Gastrointestinal permanece aún controversial.

La resección quirúrgica siempre debe intentarse en la enfermedad localizada. El enfoque para el linfoma intestinal extenso varía ampliamente entre los médicos.

A pesar de la controversia en el tratamiento, el estadio de la enfermedad y la presentación, continúan siendo los criterios más importantes que determinan la supervivencia. **(8)**.

En estudios publicados, el tratamiento varía de quimioterapia sola o terapias multimodales combinando cirugía, quimioterapia y radioterapia.

La Quimioterapia continúa siendo la base del tratamiento de los Linfomas agresivos con alto índice de proliferación, debido a que estas neoplasias casi siempre se extienden más allá de los campos locales comprendidos en la cirugía o la radiación.

El esquema de Quimioterapia CHOP (Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, y Prednisona), sigue siendo la terapia de primera línea para todos los LNH linaje "B" de intermedio y alto grado. Muchos estudios prospectivos han mostrado que la adición al manejo de RITUXIMAB al esquema CHOP (R-CHOP), han resultado en altos índices de respuesta y mejor supervivencia libre de enfermedad **(10)**.

B) LINFOMA NO HODGKIN DEL TRACTO SINO-NASAL

El Linfoma No Hodgkin del Tracto Sino-Nasal es raro en el mundo occidental y representa únicamente el 0.17% de todos los casos registrados. La mayoría de los casos son de estirpe B (90%). En Asia es más común, representando el 7% de todos los LNH. **(19)**

Las neoplasias de cabeza y cuello son poco comunes en la infancia. El Linfoma es el tumor más común de todos en los niños. Otros tumores son los Rhabdomyosarcomas, carcinoma nasofaríngeo, carcinoma tiroideo y granulomas eosinofílicos.

En cabeza y cuello el LNH nodal es el más común, seguido del Extranodal extralinfático (Incluye a todos los LNH que no se encuentran en el anillo de Waldeyer ni en los ganglios: afección de Orbita, nariz, senos paranasales, mandíbula, espacios faciales profundos, glándula parótida y dermis). y Extranodal-linfático (Se refiere al tumor que se encuentra en el anillo de Waldeyer). **(18)**.

Los linfomas pueden ser tipo No Hodgkin o tipo Hodgkin. El Linfoma No Hodgkin ocurre con mayor frecuencia en la región de cabeza y cuello en la edad pediátrica.

En esta región se han reportado localizaciones inusuales de Linfoma No Hodgkin, sobre todo Extraganglionares como son: Seno maxilar (seno más afectado según la literatura), etmoidal-frontal; esfenoidal (muy raramente afectado), tráquea-laringe y glándula tiroideas entre otros. **(16)**.

Los Linfomas No Hodgkin (LNH) del tracto sino-nasal, pueden ser difíciles morfológicamente de distinguir de una enfermedad destructiva no neoplásica de la región cabeza y cuello en niños y adultos. La enfermedad se conoce que comúnmente involucra la cavidad nasal, uno o más senos paranasales o regiones múltiples dentro del tracto sino-nasal, constituyendo el 25% de todos los LNH de cabeza y cuello de edad pediátrica.

Puesto que éstos no son parte del sistema linfático de cabeza y cuello, se les atribuye el nombre de LNH Extranodal. Otros sitios comúnmente involucrados son: Nasofaríngeo (16%), amígdalas (12%), y la base de la lengua (8%).

Las presentaciones clínicas varían de acuerdo al tipo histológico. Los linfomas de bajo grado presentes en la cavidad nasal o senos paranasales se asocian con síntomas obstructivos y/o linfadenopatía, dificultad para respirar, sibilancias, sonidos respiratorios agudos, cefalea, edema facial unilateral, nasal y de mejilla; siendo estas las presentaciones más comunes, pero no son sugestivas de LNH.

Los LNH de alto grado (38% de los LNH en el tracto sino-nasal) es más probable que presenten signos y síntomas agresivos; incluyendo úlceras que no resuelven, manifestaciones de alteración de

nervios craneales, edema, epistaxis o dolor. Los linfomas de células B de alto grado, tienden a presentarse como destrucción de tejidos blandos y óseo, particularmente de la órbita, asociada con proptosis. Mientras que los Linfomas de Células T se asocian a perforación y/o destrucción septal nasal.

La diseminación extranasal raramente ocurre a nódulos linfáticos, piel y testículos. Durante su presentación, aproximadamente el 50% de los pacientes tiene enfermedad nodal asociada y solo el 20% tiene síntomas sistémicos B asociados.

Existe una alta incidencia (15%) de recidiva extranodal en pacientes con LNH oral-sinonasal hacia laringe, piel, hígado, úvula, riñón, mama, glándula lagrimal, próstata y testículo.

En la presentación inicial tres cuartas partes de los pacientes tienen estadio I o II de la enfermedad y aproximadamente dos terceras partes de estos tienen LNH de grado intermedio.

DIAGNÓSTICO:

El LNH sino-nasal en la infancia debe ser sospechado en cualquier caso que se presente con problemas respiratorios con o sin inflamación indolora de los ganglios linfáticos de la región cabeza-cuello.

En algunos casos, el diagnóstico se sugiere por la presencia de linfadenopatía axilar/inguinal, masa abdominal, disfagia, fiebre de origen desconocido, pérdida de peso inexplicable, diaforesis nocturna (Síntomas B) y dolor óseo.

La evaluación clínica incluye: Exploración Física, evaluación bioquímica serológica, determinación de niveles séricos de DHL (Deshidrogenasa Láctica).

Se deben realizar estudios de imagen como: Radiografías de Senos paranasales, TAC (Tomografía Axial Computada) de cráneo, tórax, abdomen y pelvis; Resonancia Magnética (RNM) de cabeza y cuello; así como Aspirado de Médula Ósea (AMO), con la finalidad de estadificar la enfermedad.

Las características radiográficas son típicas de tumores voluminosos, con crecimiento infiltrativo local, que resulta en erosión ósea prominente en las paredes de los senos paranasales.

La TAC es de utilidad para evaluar la extensión de la destrucción, así como el involucro de senos paranasales y órbita, por lo que se debe considerar el método diagnóstico de imagen estándar de oro en la investigación.

A pesar de que la RNM nos permite distinguir el tumor del espesor de la mucosa o de algún fluido obstruido, no se considera en la rutina de investigación.

El estándar de oro como método de diagnóstico es el Estudio Histopatológico del tejido. Por lo tanto se debe llevar a cabo una biopsia en el tejido para establecer el tipo histológico del tumor. **(19)**.

TRATAMIENTO.

El tratamiento del LNH del tracto sino-nasal en la edad pediátrica incluye Quimioterapia y Radioterapia. El papel de la Cirugía está limitado solo para establecer el diagnóstico.

El tipo de quimioterapia, los agentes citotóxicos y la vía de su administración dependen del tipo y estadio de la enfermedad. Las drogas que con mayor frecuencia se utilizan incluyen: Vincristina, Doxorrubicina, Prednisona, 6-Mercaptopurina y Metotrexate.

La Quimioterapia Intratecal, se utiliza cuando la enfermedad se puede o se ha diseminado a Sistema Nervioso Central.

La Radioterapia es la modalidad de tratamiento primaria, para la enfermedad localizada en niños y adolescentes (Estadio I y II), especialmente para los Linfomas de bajo grado. La combinación de Quimioterapia con o sin Radioterapia se utiliza para estadios más avanzados de la enfermedad y para Linfomas de grado intermedio y alto grado.

Existen nuevas modalidades de tratamiento actualmente evaluadas en ensayos experimentales. La TERAPIA BLANCO es un tipo de tratamiento que utiliza drogas u otras sustancias que identifican y atacan células específicas tumorales, bloqueando su crecimiento, controlando su propagación y finalmente matándolas; sin dañar las células normales.

El tratamiento del LNH extranodal recurrente en niños y adolescentes puede incluir Altas Dosis de Quimioterapia con Trasplante de Células Troncales Hematopoyéticas o combinación de Quimioterapia con Anticuerpos monoclonales. **(15)**

PRONOSTICO.

El pronóstico depende del tipo y estadio de la enfermedad, el número de sitios extranodales comprometidos, afección del SNC y la condición general del paciente.

Los pacientes con alto grado histopatológico y con enfermedad recurrente o diseminada tienen el peor pronóstico.

Dos terceras partes de los pacientes permanecen en fase de remisión después del tratamiento inicial. Un tercio de los pacientes recaen. Los porcentajes de Sobrevida Libre de Enfermedad (SLE) a 5 años son cerca del 30% para todos los tipos.

La sobrevida a 10 años es relativamente mejor para los pacientes con LNH del anillo de Waldeyer que los LNH extranodales con afección oral-sino nasal.

El tratamiento combinado convencional (CHOP + Radioterapia) es inefectivo para los LNH del tracto Sino-nasal (especialmente para los LNH de la cavidad nasal), los LNH con marcadores positivos para Células T, los LNH con estadio avanzado y los LNH con síntomas B. **(15)**.

C) LINFOMA NO HODGKIN PRIMARIO LARINGEO.

Los LNH primarios de laringe en niños son muy raros, solo se han hecho reportes anecdóticos de casos clínicos. La mayoría de ellos son pacientes con inmunodeficiencias primarias. La sintomatología se caracteriza por ronquera crónica, odinofagia, disfagia. Frecuentemente se confunde con enfermedades inflamatorias agudas como CRUP, epiglotitis alérgica crónica, y abscesos retrofaringeos y no predomina en ningún sexo.

La exploración laringoscópica directa e indirecta permite visualizar el sitio de la lesión y obtener tejido para estudio histopatológico. Macroscópicamente se ha descrito como una masa rosa-pálida, de localización supraglótica y laringea no ulcerada. En el Estudio histopatológico la variedad predominante es la de los precursores de células B.

Los LNH extranodales no solo se originan de tejido linfoide, como intestino delgado, sino también se originan de tejidos no linfoides. En cuanto a la laringe como se sabe, contiene tejido linfoide organizado principalmente en la región supraglótica, lo que explica que los linfomas primarios de la laringe ocurran en ese sitio. Se ha encontrado la existencia de tejido linfoide en las falsas cuerdas vocales en todos los niños y en 90% de los adolescentes.

En cuanto a las inmunodeficiencias primarias o secundarias y el involucro del Virus Epstein Barr, parecen ser factores predisponentes del desarrollo de neoplasias linfoides, sobre todo de precursores de las células B.

Con respecto al tratamiento, los mejores resultados en los LNH se han logrado con esquemas de quimioterapia en combinación, evitando cirugías en bloques. Los resultados son mejores para los linfomas de estirpe B, no así para el fenotipo T **(16)**.

D) LINFOMA NO HODGKIN DE GLANDULA MAMARIA.

El término “Linfoma Primario de Mama” se utiliza para definir a un Linfoma maligno que ocurre de forma primaria en la glándula mamaria en ausencia de otras localizaciones. Puede presentarse con o sin metástasis en nódulos linfáticos axilares ipsilaterales.

En el 50% de los casos se encuentra involucro nodular axilar ipsilateral. **(23)**.

La definición actual, revisada por Wiseman y Liao; modificada por Hugh y colaboradores, es una de las más aceptadas en la literatura:

- Estudio histopatológico con evidencia de tejido mamario con infiltración linfomatosa en una muestra adecuada.
- Ninguna evidencia con técnicas estándar de estadiaje de linfoma diseminado o linfoma extra mamario; la presencia de ganglio axilar ipsilateral está permitida si ambas lesiones se presentan de forma simultánea **(22)**.

Es una enfermedad rara, representa solo el 0.4-0.5% de todas las neoplasias en mama, 0.38-0.7% de todos los Linfomas No Hodgkin y 1.7-2.2% de todos los LNH Extranodales.

La edad promedio de presentación oscila entre 60-65 años de edad. La enfermedad ocurre casi exclusivamente en mujeres. El involucro bilateral, representa el 11% de los casos.

Esta rara situación se ha observado especialmente durante el embarazo o postparto, lo que sugiere que el tumor tiene estímulo de crecimiento hormonal.

Más del 80% son de células “B”, la mayoría con marcador CD20+. Los tipos histológicos más frecuentes son: Linfomas Difusos de Células Grandes “B” (más del 50%), Linfoma Folicular (<15%), Linfoma MALT (<12.2%), Linfoma tipo Burkitt y Burkitt like (<10.3%) y otros tipos como: Linfoma de la zona marginal, Linfoma linfocítico pequeño, Linfoma anaplásico de células grandes.

El LNH Difuso de Células Grandes “B” es el tipo histológico más común al diagnóstico, estos linfomas han mostrado tener un alto índice de proliferación y también a un pobre pronóstico de sobrevida.

La presentación clínica y radiográfica de los linfomas no es diferente del carcinoma mamario. **(24)**.

Según la literatura, estudios recientes muestran que la incidencia del LNH de mama va en incremento.

Avilés y colaboradores, presentaron una revisión consistente de 96 pacientes, mientras que el Grupo de Estudio Internacional del Linfoma Extranodal ha registrado 204 casos **(22)**.

MANIFESTACIONES CLINICAS:

Una masa indolora es el signo más común que se presenta, ocurriendo hasta en un 60% de los casos, especialmente en el cuadrante superior externo (50%).

Otros signos y síntomas: Dolor e inflamación locales, secreción inespecífica del pezón, retracción de la piel (semejando piel de naranja), nódulos linfáticos palpables (25%) y como hallazgo incidental en mamografía 12%. La fiebre, pérdida de peso y diaforesis nocturna (SINTOMAS B) son muy raros (25).

DIAGNOSTICO:

Los hallazgos en estudio de mamografía no son específicos, la mayoría de las lesiones son de forma ovalada (70%) y masas de alta densidad (90%).

Bajo revisión ultrasonografica las lesiones son únicas (75%), circunscritas (50%), microlobulares (37.5%) y ovaladas (50%); hipoecoicas (87%), no tienen márgenes espiculados o calcificaciones. (24).

Rizzo y colaboradores evaluaron 7 pacientes con LNH de mama a través de RNM, describiendo la presencia de grandes lesiones que incrementan el tamaño de la glándula, asociadas a engrosamiento de la piel, la masa de forma redonda, bordes lisos, patrón de realce homogéneo, hipointensa (en T1). Un posible papel de la RNM es la habilidad de evaluar lesiones multicentricas y multifocales. Se ha propuesto que la Resonancia Magnética podría ser más precisa que la mastografía y ultrasonografía en la detección y estadificación del Linfoma multifocal y muy útil en la evaluación de la respuesta terapéutica.

Aunque en el pasado el Gamagrama con Galio-67 fue muy importante en la evaluación de los linfomas, hoy en día su papel es limitado.

En cuanto al PET/CT (Tomografía Computada por Emisión de Positrones) hay poca información sobre su utilidad en especial sobre LNH de mama.

Por lo anterior, la mastografía y la ultrasonografía a pesar de no ser métodos específicos, tienen un papel primordial en el diagnostico, mientras que la RNM parece ser mas relevante para establecer la extensión de la enfermedad y la respuesta terapéutica, además de la detección de lesiones multifocales y de las recurrencias (26).

El diagnóstico definitivo debe realizarse a través de la toma de biopsia, para permitir planear manejo terapéutico específico.

La Biopsia por Aspiración con Aguja Fina (BAAF) y la Biopsia excisional son técnicas efectivas utilizadas en la evaluación de nódulos mamarios y linfáticos axilares. Sin embargo muchas de las veces son necesarios para el diagnostico de certeza, estudios de inmunohistoquímica y genética.

El papel de la cirugía es mínimo; desde que se ha demostrado la alta sensibilidad de los linfomas a la quimioterapia y radioterapia (23).

TRATAMIENTO.

Se ha documentado que la respuesta y control local con radioterapia combinada con quimioterapia son excelentes, sin embargo las recaídas sistémicas y a Sistema Nervioso Central ocurren frecuentemente.

Los agentes de quimioterapia más comúnmente utilizados son aquellos del esquema CHOP (Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina, Prednisona). **(24)**.

El Rituximab ha sido registrado para el tratamiento del LNH Difuso de Células grandes "B", sin embargo no hay datos fiables que confirmen su utilidad o mejoría en los pacientes con LNH primario de mama.

Algunos autores recomiendan en linfomas agresivos la utilización de quimioterapia profiláctica a SNC, aún en estadios tempranos.

En pacientes con involucro inicial al SNC, se recomienda utilizar esquemas de quimioterapia a base de altas dosis de Metotrexate y ARA-C (Citarabina), que han demostrado mejoría en el resultado y reduce significativamente riesgo futuro de recaída a SNC **(24)**.

La Radioterapia local a sitios implicados, se utiliza para prevenir recidiva loco regional.

El Grupo de Estudio Internacional de Linfomas Extranodales ha establecido que a edad más joven y estadios avanzados están relacionados con factores de pobre pronóstico. En términos generales la supervivencia global a 5 años en pacientes con LNH primario de mama es de 26-55%. El tipo histológico Difuso de Células Grandes "B" tiene el peor pronóstico, además de riesgo significativo para involucro mamario bilateral **(23)**.

Otros factores de mal pronóstico son: Tumor con diámetro mayor de 4.5cm e infiltración linfomatosa a ganglios linfáticos axilares **(22)**.

E) LINFOMA NO HODGKIN PRIMARIO DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

El linfoma primario del Sistema Nervioso Central (SNC) es un linfoma No-Hodgkiniano que se origina en el cerebro, ojos, leptomeninges o médula espinal, sin evidencia de linfoma sistémico en el momento del diagnóstico.

Constituye alrededor del 4% de todos los tumores cerebrales primarios y entre 1-2% de todos los linfomas. Sin embargo hasta un 10% de los casos de linfoma de cualquier localización pueden cursar con algún tipo de afectación neurológica.

Su incidencia ha crecido lentamente en las últimas décadas, llegando hasta 30 casos/10⁶habitantes/año y se ha convertido en el segundo tumor cerebral maligno más frecuente en Estados Unidos, solamente por detrás de los gliomas. Este incremento es debido a una mayor esperanza de vida de la población general y a la existencia cada vez mayor en pacientes inmunocomprometidos **(27)**.

El LNH Primario de SNC en la edad pediátrica es aún una entidad mas rara, su incidencia se desconoce, sin embargo cerca de 596 casos reportados en el Sistema de Registro de LNH de SNC de Japón (entre 1969-1990), solo 9 casos pediátricos (1.5%) fueron documentados. En el registro epidemiológico de Estados Unidos (SURVEILLANCE) entre 1973-1998, solo 1% de todos los casos reportados de LNH de SNC fueron pacientes menores de 19 años, dando una incidencia estimada de 15-20 casos por año en Norteamérica. Los niños con deficiencias inmunes adquiridas o congénitas tienen un incremento en el riesgo de desarrollar LNH primario de SNC; aunque la mayoría de los 50 casos reportados en la última década fueron inmunocompetentes **(28)**.

No se encuentran diferencias significativas en la incidencia por sexos, solo existe un ligero predominio en hombres tanto en adultos como en niños **(27)**.

La primera descripción fue realizada por Bailey en 1929, denominándolos "Sarcomas Perivasculares", debido a que las células tumorales tienden a rodear los vasos sanguíneos.

La denominación actual se debe a Henry y colaboradores, quienes en 1974 los diferencian de los linfomas sistémicos y los denominan Linfomas primarios del SNC. Posteriormente Rappaport, en su clasificación de los linfomas, los incluye dentro del grupo de los Linfomas No Hodgkin **(27)**.

CUADRO CLINICO.

La forma de presentación no se diferencia de otros procesos expansivos intracraneales (cefalea, náusea, vómito), aunque en los linfomas es mas frecuente la presencia de deterioro cognitivo y cefalea, pueden presentar otros síntomas como déficit neurológicos o crisis convulsivas y hemiparesia. Hasta un 10-15% de los pacientes pueden presentarse con afectación ocular (Uveítis o linfoma de vítreo) como visión borrosa, fotofobia, diplopía, nistagmus y proptosis. Se ha documentado sintomatología cerebelar (ataxia, disartria y dismetría) **(27, 28)**.

Macroscópicamente son tumores parecidos a los gliomas de alto grado y presentan, zonas infiltrativas y áreas de necrosis. Pueden asentar tanto en la sustancia gris como en la blanca y en más del 80% de los casos se sitúan en la región supratentorial, en la sustancia gris profunda y con tendencia a localizarse en las inmediaciones del sistema ventricular.

Microscópicamente están formados por masas de células linfoides, con gran densidad celular en las partes centrales del tumor, donde llega a desaparecer la estructura del parénquima cerebral. Las células se disponen alrededor de los vasos, ocupando y ensanchando los espacios de Virchow-Robin. Aunque se trata de masas bien delimitadas, no es raro encontrar invasión tumoral más allá de los márgenes macroscópicos del tumor.

Según Isaacson y Norton el 75-90% son linfomas difusos de células grandes "B", un 5% tipo Burkitt y un 10-25% de linfomas de bajo grado.

Desde el punto de vista inmunofenotípico, la mayoría expresan antígenos B (CD20 y CD79a) con expresión monoclonal de inmunoglobulina de superficie (IgMk). En los linfomas de células T encontramos positividad para CD45R0 y CD3. En algunos estudios la sobreexpresión de BCL-6 es variable y tiende a asociarse con mejor pronóstico. La expresión de P57 y C-myc les confiere peor pronóstico.

Debido a que en el SNC no existe tejido linfoide, la patogenia de estos linfomas es objeto de controversia continuada. Hay diversas hipótesis, todas ellas especulativas, ya que existen pocos estudios sólidos. Las células linfomatosas se originarían en cualquier punto del organismo (fuera del SNC), pero se desarrollarían en el cerebro, tras haber recibido receptores específicos para los endotelios cerebrales y una vez situados a este nivel no podrían ser destruidos por el sistema inmunológico.

Existe otra teoría en la que existiría una lesión inflamatoria previa que condicionaría una reacción policlonal de células linfoides en el seno de la cual podría surgir un clon neoplásico, tal como se supone ocurre con los linfomas.

Un tercer mecanismo incide en que las células linfomatosas generadas fuera del SNC se erradican sistemáticamente con un sistema inmunitario competente, pero proliferan en el cerebro **(27)**.

DIAGNOSTICO.

En los estudios de imagen, la mayoría se presentan como lesiones sólidas, únicas o múltiples, homogéneas; sin embargo puede ocurrir presencia de inusual leucoencefalopatía, representando este un desafío para el diagnóstico **(29)**.

En la TAC se muestran como tumores únicos, redondos u ovalados, bien delimitados y habitualmente de carácter hiperdenso; se encuentran rodeados de una hipodensidad, correspondiente a edema. Tras la administración de medio de contraste, se observa de moderado a marcado realce. Los tumores de localización central tienen, con mayor frecuencia una captación homogénea y los de localización periférica un realce en anillo, siendo esta forma de captación la más frecuente en los tumores de localización infratentorial. Pacientes inmunocomprometidos presentan con mayor frecuencia localizaciones múltiples.

En el 75% de los casos se encuentra infiltración meníngea y es importante en estos casos diferenciarlos de los tumores primarios de meninges o de los linfomas de cráneo que posteriormente infiltran las meninges.

En la Resonancia Magnética (RNM) se manifiestan como lesiones hipointensas en secuencias T1 e isointensas en T2, respecto a la sustancia gris. Con la administración de gadolinio se realzan de forma importante, delimitando el contraste los márgenes del tumor y separa el núcleo sólido del tejido edematoso adyacente que no realza.

En la espectroscopía por RNM se identifica una disminución de la concentración de N-acetilaspártato y una elevación de los niveles de lípidos, colina y el índice colina/creatinina.

Los estudios con Tomografía por Emisión de Positrones (PET) tienen una sensibilidad diagnóstica del 100%, independientemente del método empleado y el hallazgo característico es la presencia de lesiones hipermetabólicas.

El diagnóstico definitivo y de certeza se realiza bajo estudio histopatológico de un espécimen adecuado (biopsia), obtenido bajo procedimiento quirúrgico (craneotomía) o biopsia estereotáctica. No se ha podido demostrar que una resección amplia tenga mejor pronóstico que la realización de una biopsia. Es importante considerar que la biopsia es una técnica menos invasiva, con un rendimiento diagnóstico superior al 95% y el índice de complicaciones es menor que el de una

craneotomía, que puede ocasionar déficit neurológicos, retrasa el inicio de tratamiento oncológico y no mejora la supervivencia (27).

Una vez realizado el diagnóstico es imprescindible la realización del estudio de extensión; la afectación de diferentes áreas del SNC (ojos, meninges, nervios craneales) no implica un estadio avanzado ni un peor pronóstico.

Se calcula que entre un 4-12% de los LNH primarios de SNC van a tener afectación sistémica.

La citología de LCR (Líquido Cefalorraquídeo) aparece como prueba de extensión en todos los protocolos. La analítica del LCR es importante para orientar el diagnóstico y tiene connotaciones terapéuticas. Es fundamental además la realización de RNM de todo el neuroeje. El rastreo con PET sustituye la realización de TAC torácica, abdominal, así como la biopsia de médula ósea; por demostrarse más sensible para detectar pequeños focos de linfoma sistémico (27).

TRATAMIENTO.

El tratamiento oncológico se basa en la Corticoterapia, Quimioterapia y Radioterapia, ya que muestran una especial sensibilidad a estas terapias.

Los corticoides son citolíticos para el LNH primario del SNC y pueden causar una respuesta parcial o total en el 40% de los pacientes no inmunocomprometidos, sin embargo, esta es de corta duración y no tiene efecto curativo ni predice una mejor evolución; la combinación de quimioterapia y radioterapia se considera actualmente el mejor sistema de tratamiento.

Los esquemas tradicionales de linfoma sistémico (CHOP) no son efectivos al no pasar la Barrera Hematoencefálica (BHE).

Aunque el tratamiento con CHOP produce una buena respuesta inicial al estar la mayoría del tumor no protegido por la BHE, los siguientes ciclos con CHOP no consiguen erradicar los restos del linfoma, debido probablemente a que con las primeras dosis se normaliza la BHE.

En los pacientes no inmunodeprimidos, el Metotrexate (MTX) y la Citarabina (ARA-C) son los fármacos más activos y los regímenes de tratamiento que incluyen estos fármacos y Radioterapia, consiguen una tasa de respuesta cercana al 80% y una supervivencia media de 3 años.

Existen investigaciones de tratamiento, que utilizan Temozolamida (TMZ), teniendo la ventaja de ser bien tolerada, obteniendo índices de remisión completa al año del 31% en pacientes refractarios al MTX. La combinación de TMZ y Altas dosis de MTX (ADMTX) está teniendo resultados alentadores.

El RITUXIMAB es un fármaco muy utilizado en linfomas periféricos, sin embargo al tratarse de una macroproteína, no atraviesa bien la BHE.

Algunos autores aconsejan el empleo de quimioterapia intraarterial, precedida del empleo de manitol para provocar una disrupción transitoria de la BHE y así poder aumentar la concentración de fármacos en el SNC.

La Radioterapia constituye uno de los pilares del tratamiento. En estos pacientes se incluye la radiación craneal completa, ya que la radiación exclusivamente local se acompaña de mayores índices de recidiva. Aunque exista diseminación por el LCR no se aconseja la radiación espinal ya que no aporta mayor supervivencia pero sí más morbilidad y ésta solo estaría indicada en los casos raros de linfoma primario espinal.

La radioterapia como tratamiento único es pocas veces curativa. Sin embargo si esta indicada en casos de tratamiento paliativo.

La dosis de Radioterapia es variable en diferentes estudios, pero suele oscilar entre 40 y 50 Gy.

La neurotoxicidad es un problema importante en los pacientes que reciben tratamiento combinado con quimioterapia y radioterapia, la mayoría desarrollan un cuadro de inestabilidad, incontinencia de esfínteres y deterioro cognitivo, observando en la RNM datos de afectación difusa de la sustancia blanca y de atrofia cerebral.

Otro aspecto controvertido es el tratamiento de las recaídas, aunque actualmente no hay una estrategia única y el tratamiento debe considerarse en función de la edad, el estado funcional y los tratamientos previos. En pacientes jóvenes con buen estado general se puede realizar un tratamiento de rescate que incluya autotrasplante **(27)**.

PRONOSTICO.

El pronóstico de los LNH primarios de SNC es mucho peor que el de los linfomas sistémicos. La supervivencia media sin tratamiento es de 2-4 meses tras el diagnóstico. Con Radioterapia, la supervivencia es de 10 meses y con la adición de quimioterapia y MTX intratecal se consiguen tasas de respuesta inicial del 85% y las recurrencias suelen aparecer entre los 15-45 meses del tratamiento.

El pronóstico del LNH de SNC en niños y adolescentes parece ser mejor que en la mayoría de los estudios en adultos (SLE a 5 años del 25-40%) **(28)**.

En la literatura se han identificado 5 factores predictores independientes: **edad, escala de Karnofsky**, nivel sérico de DHL (Deshidrogenasa Láctica), proteinorraquia y afectación de estructuras profundas.

El estado clínico neurológico constituye el factor más importante, llegando los pacientes con una escala de KARNOSKY ≥ 80 a tener una supervivencia hasta 3 veces superior a aquellos con una puntuación inferior.

Se consideran factores de buen pronóstico: lesión intracraneal única, ausencia de tumor meníngeo o periventricular, ausencia de inmunodeficiencia **(27)**.

F) LINFOMA NO HODGKIN PRIMARIO TESTICULAR.

Es una enfermedad muy rara; constituye del 1-7% de todas las neoplasias testiculares, 1% de los LNH y 4% de todos los LNH Extranodales.

Fue descrita como entidad clínica en 1866.

En la mayoría de las veces ocurre en pacientes viejos (entre 60-80 años de edad). Es potencialmente fatal, la sobrevida es pobre (12-24 meses) a pesar de regímenes intensos de quimioterapia, aún en enfermedad localizada.

En el grupo pediátrico, existen reportes de LNH Testicular Folicular, considerándose un subtipo histológico único del LNH Pediátrico. Ocurre en un sitio extranodal inusual, con enfermedad localizada, limitada a los testículos. El resultado clínico es excelente con tratamiento a base de

quimioterapia (COPAD: Ciclofosfamida, Vincristina, Prednisona, antracíclico) de corta duración (dos ciclos) posterior a la resección completa **(30, 31)**.

Tienen una incidencia estimada de 0.26/100 000/año **(31)**.

Es único en su alta incidencia de involucro bilateral (8-38%) y es también el tumor testicular bilateral más común. La primera descripción de involucro bilateral fue realizada por Abeshouse y Colaboradores en 1955 **(32)**.

Tiene la predilección de diseminarse a sitios extranodales no contiguos, especialmente SNC.

La mayoría de los casos reportados presentan histología difusa, usualmente estirpe "B" de intermedio y alto grado **(31)**.

Es una entidad muy rara en pacientes jóvenes, con muy pocos reportes, describiendo Linfoma tipo Burkitt, Burkitt-Like, Linfoma difuso de células grandes "B", Linfomas linfoblásticos pre-B y Linfoma Folicular **(30)**.

El pronóstico generalmente es pobre, con involucro linfomatoso sistémico progresivo. El intervalo corto libre de enfermedad y el mal pronóstico generalmente apuntan hacia un origen multicéntrico para LNH primario testicular sistémico.

La hipótesis que sustenta un origen multicéntrico es la alta incidencia de involucro testicular bilateral, puesto que no hay ninguna conexión linfática o venosa directa entre el testículo derecho e izquierdo. Muchos autores tienen clasificado el LNH testicular como una manifestación secundaria de una neoplasia linfomatosa oculta **(32)**.

No existe ningún factor etiológico o predisponente que este bien documentado; no existe ninguna asociación significativa entre historia de traumatismo, orquitis crónica, criptorquidia y el subsecuente desarrollo del LNH testicular.

Esta entidad tiene especial predilección para diseminarse hacia sitios no contiguos extranodales como SNC, anillo de Waldeyer, piel, pulmones, tejidos blandos. Por lo tanto la punción lumbar está indicada como uno de los procedimientos al momento del diagnóstico **(30)**.

En todas las circunstancias, con cualquier sospecha de tumor en testículos, la primera opción continúa siendo la Cirugía: Orquiectomía inguinal con fines diagnósticos y de tratamiento. La orquiectomía es importante debido a que remueve el tumor localizado del sitio llamado "Santuario", con buen control local, aportando información importante sobre el grado y subtipo histológico.

La conducta de estadificación inicial es la misma que para todos los LNH: Punción lumbar, PET-CT.

Los estudios de Inmunohistoquímica confirman la mayoría de los LNH primarios testiculares.

Los niveles séricos de DHL han sido correlacionados con agresividad tumoral **(32)**.

TRATAMIENTO.

Siendo una entidad rara, su tratamiento no ha sido bien estandarizado. Hasta el momento no se ha publicado ningún ensayo prospectivo.

El manejo del LNH testicular depende del estadio al diagnóstico inicial o después de la recaída.

En estadios tempranos (I y II) el tratamiento consiste en orquiectomía, seguida de quimioterapia (esquemas basados en antracíclico) y radioterapia escrotal profiláctica, con o sin radioterapia a nódulos linfáticos ilíacos o paraórticos.

En estadios avanzados (III y IV) la quimioterapia es el tratamiento de elección, mientras que el papel de la radioterapia escrotal es controvertido. Aunque la mayoría de los pacientes logra la remisión completa, muchos de ellos recaen, con una supervivencia de 3-5 meses **(32)**.

El tratamiento universalmente aceptado es el esquema CHOP (desde hace más de 30 años), combinado con Rituximab.

En todos los estadios está indicada la quimioterapia intratecal para prevenir la recaída al SNC.

El Grupo de Estudio Internacional de LNH Extranodal está actualmente evaluando la profilaxis al SNC con ARA-C liposomal y quimioterapia sistémica con dosis intermedias de MTX (Metotrexate).

El tratamiento de las recaídas o de enfermedad refractaria después del tratamiento inicial se desconoce, aún no existen investigaciones prospectivas en la literatura **(31)**.

G) LINFOMA NO HODGKIN PRIMARIO DE ORBITA.

Grupo heterogéneo de neoplasias, la mayoría de ellos son extranodales primarios de la zona marginal asociados a la mucosa (Linfoma tipo MALT). Se originan de tejido tipo linfocito adquirido en ciertos sitios extranodales como resultado de una inflamación crónica o desórdenes autoinmunes. Avances recientes de citogenética molecular establecen que el linfoma puede estar relacionado con infección por **Chlamydia psittaci**.

En la mayoría de los casos el involucro es unilateral, la afección bilateral es excepcional. La localización más frecuente es el cuadrante superior lateral.

Representan del 1-2% de todos los LNH, 6-8% de todos los tumores primarios de orbita. Sin embargo se sabe que la incidencia está incrementando al doble en las últimas dos décadas **(33)**.

Tienden a presentarse entre la sexta y séptima década de la vida, su presentación antes de los 20 años de edad es muy rara **(34)**.

CUADRO CLINICO.

La infiltración linfomatosa en la orbita, se presenta como una masa palpable firme o gomosa; proptosis progresiva, disminución de la agudeza visual, alteraciones en la movilidad ocular y diplopía. Ocasionalmente edema periorbitario **(34)**.

DIAGNOSTICO.

Tienen una localización característica que pueden orientar al radiólogo. Esta localización consiste en el involucro de cuadrantes superiores, especialmente superolaterales, condición que ayuda a realizar diagnósticos diferenciales por parte de los radiólogos en cuanto a neoplasias o masas en orbita.

La combinación de TAC y La RNM (Resonancia Magnética), orientan a un adecuado diagnóstico de lesiones orbitarias; aunque la biopsia siempre será requerida para establecer el diagnóstico de certeza.

La TAC demuestra el moldeamiento de la lesión a las estructuras de la orbita, sin erosión ósea, excepto en el LNH de células grandes.

La RNM muestra imágenes iso-intensas en T1 e iso-hiperintensas en T2 **(33)**.

TRATAMIENTO.

La radioterapia es efectiva en formas indoloras y la quimioterapia se aplica en formas agresivas. La combinación de estas modalidades puede aun otorgar mayor beneficio y ser más efectivas.

La presencia de involucro bilateral, extensión a tejido celular subcutáneo o fosa temporalis esta asociado con el incremento de diseminación. El alto grado de destrucción de pared orbitaria sugiere pobre pronóstico **(34)**.

H) LINFOMA NO HODGKIN PRIMARIO DE HUESO.

El linfoma de hueso, es inusual, descrito por primera vez por Oberling en 1928. La primera serie de casos se publicó en 1939 por Jackson y Parker bajo la denominación de "Sarcoma de Células Reticulares Primarias de Hueso" **(35)**.

Es llamado también Linfoma Maligno de Hueso, y más recientemente Osteolinfoma.

La gran mayoría de los casos son del tipo LNH **(38)**.

Tradicionalmente el LNH primario de hueso fue definido como el linfoma localizado en hueso, sin evidencia de tejido blando o involucro ganglionar.

Comprende entre 3-7% de todos los tumores óseos, menos del 2% de todos los linfomas y 3-5% de los linfoma extraganglionares **(35)**.

Ocurre en un amplio rango de edades: de 1-6 meses hasta 86 años (con una edad promedio de 36-52 años), con un mayor pico de prevalencia en los pacientes de la sexta y séptima década de la vida.

Es raro en pacientes menores de 10 años y ocurre discretamente más en el sexo masculino (1.5: 1) **(38)**.

Los sitios mas frecuentemente afectados son los huesos largos, en especial el fémur (meta-diáfisis), seguido de la pelvis y posteriormente compromiso axial (húmero, cabeza-cuello y tibia), el compromiso vertebral es muy raro **(35)**.

El compromiso de la bóveda craneal es una manifestación inusual en pacientes sin antecedente de infección por HIV, solo 14 pacientes se han registrado en la literatura como sitio primario de LNH. Los signos y síntomas frecuentes en esta presentación son aumento de volumen de cuero cabelludo indoloro, cefalea y déficit neurológicos focales. La estirpe histológica más frecuente es de células "B", siendo el causante del 68-85% de los casos.

Otros subtipos descritos son: Linfoma de Burkitt, Linfoma linfoblastico / Leucemia, Células "B" pequeñas, Folicular y de Células "T".

El compromiso de múltiples huesos es inhabitual, desde la ausencia de lesiones múltiples en la mayoría de los informes, alcanzando un 25% en algunas series. **(37)**.

CUADRO CLINICO.

Se presenta dolor óseo insidioso e intermitente que puede persistir durante meses, otros signos y síntomas incluyen: edema local, una lesión palpable y síntomas sistémicos (Síntomas B). El involucro vertebral puede generar datos de compresión radicular **(38)**.

Los dolores musculoesqueléticos, son un motivo de consulta constante en Pediatría. En la mayoría de las ocasiones se trata de síntomas inespecíficos, sin relación con enfermedades graves, aunque pueden representar el síntoma inicial de procesos que requieran una atención inmediata como las neoplasias.

En las neoplasias, los dolores musculares pueden ser producidos por: tumores en hueso y cartílago, metástasis óseas, infiltración ósea de células tumorales. Dolor óseo intenso de predominio nocturno sugiere origen neoplásico **(39)**.

DIAGNOSTICO.

El criterio para un diagnóstico de LNH primario de hueso, sugerido por Coley en 1950, con mínimas modificaciones es: Linfoma que se presenta en un sitio óseo sin evidencia de enfermedad ganglionar o diseminada en cualquier otra parte por lo menos 6 meses después del diagnóstico **(38)**.

Por lo tanto un diagnóstico positivo de LNH primario de hueso se define con cualquiera de los dos siguientes criterios: Lesión única ósea, con o sin afección ganglionar regional.

Debido a los síntomas no específicos y a las características radiográficas ambiguas, su diagnóstico representa un desafío. La confirmación histopatológica siempre es necesaria.

*****CARACTERISTICAS RADIOGRAFICAS*****

PATRON DESTRUCTIVO LITICO: Es la apariencia radiográfica más común del linfoma primario de hueso, se ha reportado hasta en el 70% de los casos. Se cree es como resultado del estímulo del Factor estimulante de osteoclastos. El patrón lítico puede ser permeativo o en polilla.

La ruptura de la cortical avanza a fracturas patológicas (en el 25% de los casos) y la presencia de lesión en tejidos blandos representa un patrón más agresivo que confiere peor pronóstico. La ruptura de la cortical es más delimitada y observada en estudios de TAC.

La reacción periostica ha sido reportada en el 60% de los casos (aparición en capas de cebolla).

PATRON ESCLEROTICO BLASTICO: Es raro en LNH primario óseo, comparados con los linfomas óseos metastásicos; pueden verse lesiones mixtas: líticas con áreas escleróticas.

CARACTERISTICAS SUTILES O CERCANAS A LO NORMAL: En un tercio de los casos puede encontrarse una apariencia radiográfica normal, sin anomalías detectables. En pacientes con síntomas y con radiografías normales, la realización de Resonancia Magnética es esencial **(38)**.

*****CARACTERISTICAS DE IMAGEN POR RESONANCIA MAGNETICA*****

REEMPLAZO DE LA MEDULA OSEA: Las secuencias de T1 son las mejores para demostrar cambios en la medula, revelando áreas de intensidad baja dentro de ella, estas áreas aparecen

brillantes. El edema peritumoral y cambios reactivos de la medula ósea pueden también producir señal de alta intensidad en T2 (35).

INVOLUCRO DE TEJIDO BLANDO: Se han reportado casos de afectación de tejido blando, sin extensión o destrucción de la cortical ósea, imágenes detectadas de forma mas específica con RNM. Una explicación de esto es la diseminación de células tumorales de la medula ósea a través de pequeños canales vasculares que corren a través de la corteza que rodea el tejido blando. Como estudio complementario, la Tomografía por emisión de positrones (PET/ CT) posee una mayor sensibilidad, fundamentalmente en ganglios en rango no adenomegàlico, bazo y médula ósea (35).

TRATAMIENTO.

Dado lo infrecuente de este LNH, no se han publicado consensos ni recomendaciones de tratamiento.

Las opciones terapéuticas incluyen: Cirugía, Radioterapia, Quimioterapia o Quimiorradiación. Aunque el papel de la cirugía ahora está limitado exclusivamente a la toma de biopsia (36).

En la mayoría de las series de casos publicados se ha sugerido el uso de CHOP-RITUXIMAB con o sin el agregado de Radioterapia. El Rituximab ha demostrado un gran impacto en la supervivencia en diversas series (35).

La Radioterapia fue establecida en los años 1960 como el método de tratamiento estándar, con porcentajes de curación del 44-63%, sin embargo, a pesar de estos porcentajes de remisión completa, se han observado recaídas en las zonas fuera de las radiadas. Por lo tanto su combinación con la quimioterapia sistémica, previene las recurrencias mencionadas, mostrando un mejor resultado que con la radioterapia sola (36).

En general una lesión monostótica por LNH primario de hueso, tratado con radioterapia y quimioterapia, muestra una sobrevida global a 5 años del 83% (Tondini y Colaboradores). Los porcentajes de sobrevida son mejores que en otras neoplasias óseas (38).

I) LINFOMA NO HODGKIN PRIMARIO MUSCULOESQUELETICO.

El LNH primario de tejidos blandos en extremidades es poco común. Ciertos reportes sugieren que éstos representan aproximadamente 0.11% de todos los linfomas malignos.

Son tumores raros con alto grado potencial de malignidad y capacidad metastàsica.

El involucro de músculo es más comúnmente por diseminación metastàsica de nódulos linfáticos adyacentes o de otros sitios primarios, como de hueso. La forma menos común encontrada de linfoma que afecta músculo es el origen primario extraganglionar.

Se han reportado varios subtipos histológicos: Linfomas de Células "B", Células "T", Células Natural-Killer (41).

A diferencia de otros tumores de tejidos blandos, el LNH de músculo esquelético responde muy bien a la quimioterapia con o sin radioterapia (40).

CUADRO CLINICO.

Los síntomas clínicos usuales son: dolor y edema local o síntomas sistémicos, como fiebre, diaforesis y pérdida de peso (**Síntomas B**).

La historia abarca desde comportamiento indolente a rápidamente progresiva. El linfoma puede involucrar cualquier músculo, aunque los sitios mayormente reportados son: muslo, tronco, extremidades superiores y pierna. La afección de un segmento largo, con orientación del tumor a lo largo de los fascículos musculares se encuentra en mayor porcentaje (75%) (**40**).

DIAGNÓSTICO.

Está basado en la examinación histopatológica. Sin embargo la biopsia en algunos casos es difícil de obtener, por ello la Citología por Aspiración con Aguja Fina ha sido aceptada como un método diagnóstico alternativo con excelente precisión. Su principal limitación es que no siempre proporciona la información acerca de la arquitectura del tejido tumoral. Por lo tanto la biopsia excisional es preferible para establecer el diagnóstico de certeza.

Muchos estudios han encontrado que la RNM es superior en la evaluación de tumores de tejidos blandos comparada con al TAC.

Se debe realizar RNM cuando se detecte una masa tumoral grande, con médula ósea adyacente intacta, que afecta un segmento grande de una extremidad, el involucro muscular es difuso (**41**).

TRATAMIENTO.

Como consecuencia de su baja incidencia, el tratamiento de esta entidad extraganglionar no ha sido claramente definido. Se considera altamente sensible a quimioterapia (CHOP) y radioterapia (**40**).

JUSTIFICACIÓN.

El término LINFOMA NO HODGKIN EXTRANODAL, se refiere a linfomas que se presentan con enfermedad en cualquier órgano o tejido distintos a los ganglios linfáticos o el bazo. Comprenden el 25-40% de los LNH y pueden ocurrir en cualquier órgano. Es una categoría heterogénea de tumores que se consideran diferentes y menos comunes que los LNH Primarios Nodales.

En el servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General Gaudencio González Garza del CMN La Raza hasta el momento no se tiene medida la frecuencia en la población pediátrica que ingresa y es diagnosticado con Linfoma No Hodgkin Extranodal, lo cual motiva la realización de nuestra investigación.

Toda vez que en los últimos diez años contamos con registros más fidedignos y estudios histopatológicos realizados de manera estandarizada con el mismo procedimiento, consideramos que es posible describir de una manera más precisa la frecuencia de los casos.

En el aspecto científico-académico, es importante conocer la frecuencia en nuestra unidad, ya que es la base para continuar con investigaciones futuras sobre la incidencia, tal vez la respuesta al tratamiento, las complicaciones y comportamiento de esta variante de presentación del Linfoma No

Hodgkin, para poder ofrecer una atención más individualizada a nuestros pacientes con dicha enfermedad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Cuál es la frecuencia con la que se presenta el Linfoma No Hodgkin Extranodal en pacientes pediátricos que ingresan al servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General Gaudencio González Garza del CMN La Raza en el periodo comprendido: Enero 2009 a Enero 2013?

OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL

Determinar cuál es la frecuencia del Linfoma No Hodgkin Extranodal de los pacientes del Servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General Gaudencio González Garza CMN La Raza en el periodo comprendido de Enero 2009 a Enero 2013.

OBJETIVO ESPECIFICO:

Conocer las características demográficas de los pacientes del Servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General Gaudencio González Garza del CMN La Raza, con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin Extranodal en el periodo comprendido de Enero 2009 a Enero 2013.

HIPÓTESIS:

No se formula hipótesis por ser un estudio transversal descriptivo.

MATERIAL Y MÉTODOS.

LUGAR DONDE SE REALIZO EL ESTUDIO:

- Servicio de Oncología Pediátrica de la UMAE Hospital General Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza: Se trata de un Hospital de tercer nivel de atención en salud, que cuenta con los recursos materiales, humanos, tecnológicos necesarios para contestar la pregunta de investigación.

DISEÑO:

Por la intervención de los investigadores: Observacional

Por el número de mediciones: Transversal

Por la colección de los datos: Retrospectivo

Por el número de grupos a comparar: Descriptivo

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

A) CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin Extranodal atendidos en el servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza en el periodo comprendido: Enero 2009 a Enero 2013.
- Edad de 0 a 16 años.
- Que se les haya realizado biopsia y cuente con reporte de Histopatología.
- Que cuente con Historia clínica en expediente clínico y/o electrónico

B) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Edad mayor a 16 años
- Expedientes o reportes de biopsia perdidos o incompletos.

C) CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- No hay criterios de eliminación

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Se analizaron los expedientes y reportes histopatológicos de todos los pacientes biopsiados en el servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza por sospecha de Linfoma en el período comprendido de Enero 2009 a Enero 2013 con reporte histopatológico de Linfoma No Hodgkin Extranodal.

DEFINICIÓN DE VARIABLES.

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDADES DE MEDICIÓN
FRECUENCIA DE DIAGNOSTICO DE LINFOMA NO HODGKIN EXTRANODAL EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA MEDIANTE TOMA DE BIOPSIA.	Frecuencia es la medida que se utiliza para indicar el número de repeticiones de algún suceso periódico en unidad de tiempo.	Será el motivo de la biopsia referido en el expediente clínico. Se considera variable toda vez que los pacientes habrán podido tener como indicación la sospecha de enfermedad linfoproliferativa	Cuantitativa	Numérica.	
TIPO HISTOLÓGICO DE LINFOMA NO HODGKIN EXTRANODAL.	Patrón histológico de la lesión reconocida en tejido, que se caracteriza por proliferación de células malignas de linaje linfoide o histiocítico.	Será el patrón histológico reportado en la biopsia.	Cualitativo	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Precursores linfoides. 2. Células B Maduras 3. Células T maduras.
GENERO	Se refiere a los conceptos sociales de las funciones, comportamientos, actividades y atributos que cada sociedad considera apropiados para los hombres y las mujeres.	Femenino y Masculino, referido en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Masculino 2. Femenino

EDAD	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo hasta su inclusión en el estudio.	Edad en la que se realizó la biopsia, registrada en la historia clínica.	Cuantitativa discreta	Numérica.	<p>1. 0-28 días (Recién nacido)</p> <p>2. 29 días - 12 meses (lactante menor o infante)</p> <p>4. 1-2 años (lactante mayor un año a un año 11 meses)</p> <p>5. 2-4 años (preescolar)</p> <p>6. 4-9 años (escolar)</p> <p>7. 9-16 años (adolescente)</p>
LOCALIZACIÓN	El estudio del cuerpo humano se organiza por regiones siguiendo diversos criterios,	Es el sitio anatómico donde se localiza el tumor que fue	Nasofaringe , abdomen, hueso,	Catagórica	Cualitativa Nominal

	primordialmente, una segmentación ordenada (Cabeza, cuello, tórax, abdomen, etcétera) ¹³⁰	diagnosticado en el paciente	gónadas, piel, tiroides, etc.		
TRATAMIENTO POSTERIOR AL DIAGNÓSTICO.	Es el conjunto de medios de cualquier clase (higiénicos, farmacológicos, quirúrgicos o físicos) cuya finalidad es la curación o el alivio (paliación) de un padecimiento.	Aquel referido en historia clínica	Cualitativo	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. CIRUGIA 2. QUIMOTERAPIA. 3. RADIOTERAPIA 4. TRASPLANTE DE CELULAS TRONCALES HEMATOPOYETICAS.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio descriptivo, transversal en población pediátrica, en un hospital del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), ubicado en el Valle de México, UMAE Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza “Dr. Gaudencio González Garza”. El periodo de estudio comprendió las biopsias realizadas de Enero 2009 a Enero 2013. La recolección de información se realizó por medio de una hoja de datos donde se capturaron las variables a estudiar, la información fue obtenida del expediente clínico físico y electrónico, donde la Dra. Agustina Cruz Cruz, seleccionó los expedientes y reportes de biopsia de todos los pacientes del Servicio de Oncología Pediátrica de la UMAE Hospital General Gaudencio González Garza Centro Médico Nacional La Raza, con biopsia indicada por sospecha de linfoma en el periodo comprendido: Enero 2009 a Enero 2013. Posteriormente todos los datos contenidos en la hoja de recolección correspondiente y elaborara una base de datos para su análisis.

La Dra. Susana Elizabeth Anaya Aguirre y la Dra. Agustina Cruz Cruz, realizaron el análisis estadístico de los resultados, el cual se realizará mediante el programa SPSS para realizar el análisis estadístico.

El equipo de investigación llevara a cabo la discusión de los resultados para redactar el informe final y los trámites para su presentación en foros de especialidad y su publicación.

PLAN DE ANÁLISIS DE LOS DATOS.

El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS realizando un análisis univariado determinando medias con desviación estándar o medianas con intervalos inter cuartiles, así como frecuencias simples y proporciones.

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

El presente trabajo de investigación sigue los lineamientos de la Declaración de Helsinki, Asociación Médica Mundial en su versión modificada y el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Riesgo de la investigación:

De acuerdo con lo establecido en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y conforme a los Aspectos éticos de la investigación en seres humanos, Título II, Capítulo I, artículo 17; el estudio se considera SIN RIESGO por tratarse de una revisión de registros clínicos.

Posibles beneficios:

El participante no recibió algún beneficio directo. En el caso del beneficio a la sociedad, se espera que los resultados contribuyan a aumentar el conocimiento de la frecuencia con que se presenta el Linfoma no Hodgkin Extranodal en nuestro Servicio.

Posibles inconvenientes:

No existe alguno.

Confidencialidad:

Todos los datos obtenidos durante el estudio se mantuvieron como confidenciales. Sólo los investigadores tuvieron acceso a los registros clínicos y las hojas de colección de datos. Los datos que aparezcan en la hoja de colección de datos serán identificados con un número de Folio. Los datos que pudieran servir para identificar a los pacientes se conservarán en una libreta aparte.

Consentimiento Informado:

Dado a que se trata de una revisión de registros clínicos NO REQUIERE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Condiciones en la que se solicita el consentimiento:

NO APLICA.

Forma de selección de los participantes:

Se revisarán los registros clínicos y reportes de patología de todos los pacientes del Servicio de Oncología Pediátrica de la UMAE Hospital General Gaudencio González Garza Centro Médico la Raza del IMSS biopsiados por sospecha de Linfoma en el periodo comprendido de Enero 2009 a Enero 2013.

FACTIBILIDAD: RECURSOS HUMANOS, FÍSICOS, FINANCIEROS.**HUMANOS**

- Investigador
- Asesor clínico
- Asesor metodológico

FÍSICOS

- Intel Core i3 Windows 7.
- Impresora HP.
- Tinta para impresora.
- Base de datos de recolección.
- Lápiz Mirado 2 ½
- Pluma.
- Hojas de bond blancas.
- Microsoft office 2010 en su programa Excel.
- Fotocopias.
- Programa estadístico SPSS.
- Insumos de comida.
- Insumos de pasajes.

FINANCIEROS

- No fueron requeridos.

RESULTADOS.

Se revisaron los expedientes clínicos y electrónicos, así como los carnet de quimioterapia de los pacientes en edad pediátrica (0 a 16 años) con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin Extranodal (LNHE), atendidos en el servicio de Oncología Pediátrica durante el periodo correspondiente de Enero 2009 a Enero 2013.

Se incluyeron un total de 12 pacientes, de los cuales:

-Correspondieron 5 al género femenino (42%) y 7 al género masculino (58%). La edad fue de 7.4 +/- 3.4 años, con un rango de 3 a 14 años (**Figura 1**).

-Con respecto a la edad se agruparon de la siguiente forma:

- Preescolares: 4 (33.33%)
- Escolares: 7 (58.33%)
- Adolescentes: 1 (8.33%).

-En cuanto a la variedad histológica del LNHE se reportó: (**Figura 2**)

- LNH de Células "B" Maduras (tipo Burkitt): 5 pacientes (41%)
- LNH de Precursores Linfoides (Linfoblástico de células "T"): 5 pacientes (41%)
- LNH de Células "B" Maduras (Difuso de Células Grandes): 2 pacientes (18%).

-Respecto al tipo de tratamiento empleado (**Figura 3**):

- 8 (67%) recibieron únicamente Quimioterapia.
- 3 (25%) Quimioterapia + Radioterapia.
- 1 (8%) Quimioterapia + Trasplante de Células Troncales Hematopoyéticas.

-De acuerdo al sitio de localización del Linfoma No Hodgkin (LNH), se agruparon de la siguiente forma:

- 2 casos en Nasofaringe.
- 1 caso en: Glándula mamaria izquierda, Colon descendente, Hueso Iliaco derecho, Cuero cabelludo, Sistema Nervioso Central (Región Frontoparietal derecha), Cúbito izquierdo/Piso pélvico, Mandíbula derecha, Testicular Bilateral y Estómago (Cuerpo gástrico).

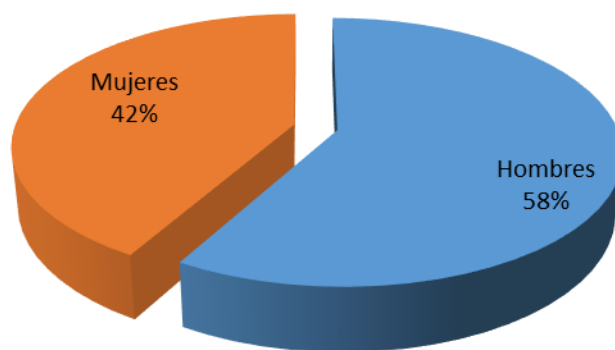
-En cuanto a la evolución, de los 12 pacientes estudiados (**Figura 4**):

- 8 (67%) están vivos.

- 2(17%) fallecieron por complicaciones asociadas al tratamiento recibido, pero libres de enfermedad.
- 1(8%) Falleció por progresión de la enfermedad (por abandono de tratamiento).
- 1 (8%) Falleció por progresión de la enfermedad y por complicaciones asociadas al tratamiento.

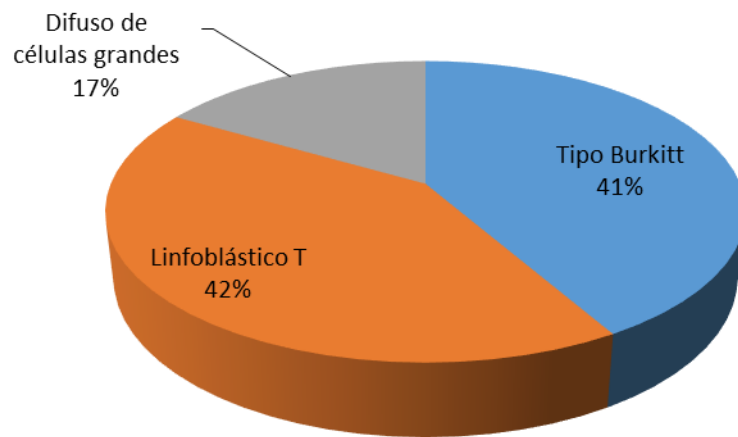
Género	Frecuencia	%
Hombres	7	58
Mujeres	5	42

Figura 1. Género de los pacientes

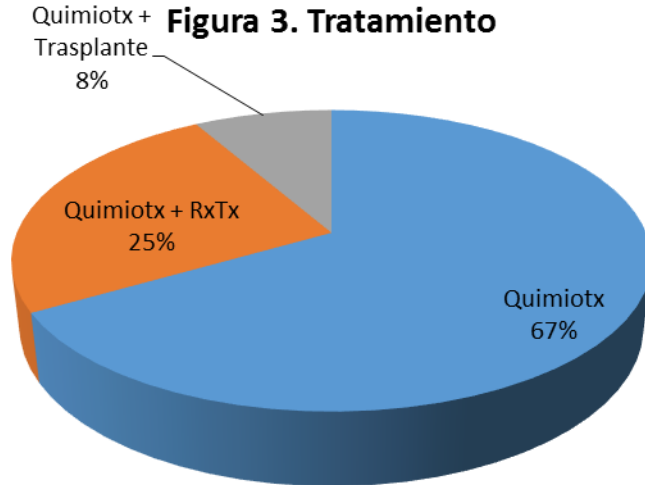


Tipo histológico	Número	%
Tipo Burkitt	5	41
Linfoblástico T	5	41
Difuso de células grandes	2	18

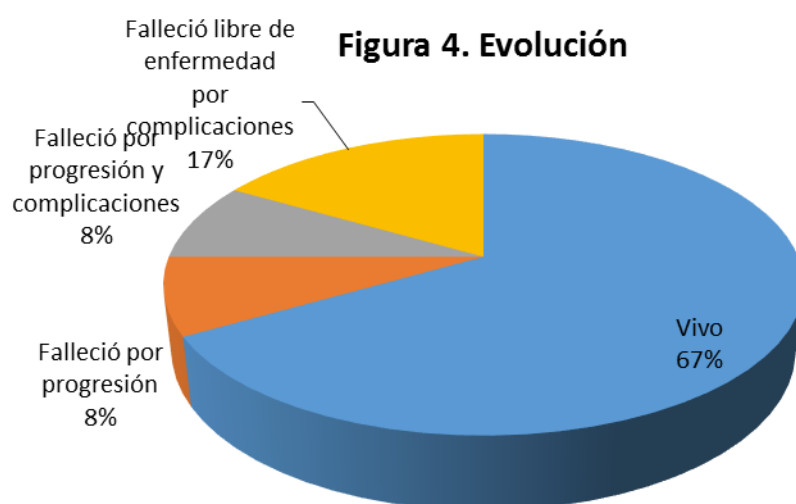
Figura 2. Tipo histológico



Tratamiento	Número	%
Quimioterapia.	8	67
Quimioterapia + Radioterapia.	3	25
Quimioterapia + Trasplante	1	8



Evolución	Frecuencia	%
Vivo	8	67
Falleció por progresión	1	8
Falleció por progresión y complicaciones	1	8
Falleció libre de enfermedad por complicaciones	2	17



DISCUSIÓN.

El LINFOMA NO HODGKIN EXTRANODAL (LNHE), es una categoría heterogénea de tumores que se consideran diferentes y menos comunes que los LNH Primarios Nodales.

En años recientes, la incidencia del LNH ha incrementado en todo el mundo, especialmente para el LNH Extranodal (LNHE).

Lo reportado en la literatura mundial por los países desarrollados, contempla al LNH Gastrointestinal como el sitio extraganglionar más común afectado por linfoma (30-45% de los LNHE); seguidos por el LNH del tracto Sino-Nasal (Constituyendo el 25% de todos los LNHE de cabeza y cuello de edad pediátrica).

En nuestro estudio, de los 12 pacientes analizados: 2 pacientes presentaron sitio de afección neoplásica en nasofaringe y 2 a nivel del tracto gastrointestinal (estómago y colon descendente); lo cual coincide con lo reportado a nivel mundial en cuanto a la frecuencia.

En este estudio realizado, observamos además un marcado predominio en hombres (58%) con respecto a mujeres (42%), condición que coincide con la información establecida en la literatura mundial tanto para los Linfomas No Hodgkin, como los Linfomas No Hodgkin Extranodales (LNHE).

Estudios realizados indican que el pronóstico depende de la etapa y la histología y no la localización primaria; criterios con los cuales coincidimos en nuestro estudio; en el cual además pudimos reportar 4 defunciones de los 12 casos estudiados, de las cuales 2 correspondieron a muerte por complicaciones mediatas asociadas a tratamiento recibido, pero libres de enfermedad; 1 defunción por progresión tumoral con complicaciones mediatas del tratamiento recibido y 1 defunción por progresión de la enfermedad, asociada a abandono de tratamiento oncológico.

Los LNH pediátricos en los países en desarrollo presentan algunas peculiaridades. En un estudio del INCTR, Naresh et al. Evaluaron la distribución de los linfomas en varios países en desarrollo y encontraron variaciones regionales de los subtipos. El ejemplo típico es el linfoma de Burkitt, que es endémica en el África Ecuatorial, y que por lo general afecta a la mandíbula o la órbita en niños más pequeños. En África, el linfoma de Burkitt supone el 45% de los casos de neoplasias malignas en la infancia. En África y otras regiones en desarrollo del mundo, el tratamiento sigue siendo inadecuado. Por ejemplo, en Malawi, sólo aproximadamente el 50% de los niños con linfoma de Burkitt localizado tienen una sobrevida libre de enfermedad, en contraste con los más del 90% que sobreviven en los países más desarrollados para el mismo estadio. Para mejorar el resultado en Malawi, la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOP) puso en marcha una serie de estudios en los que los intentos de utilizar una modificación de los regímenes de dosis altas propuestas por el SFOP causaron un número inaceptable de muertes debido a la toxicidad y tuvieron que ser suspendidos. Se aconseja un régimen de baja intensidad en estas situaciones debido a la mala tolerancia del paciente causada por la desnutrición, el paludismo, parasitosis y la falta de cumplimiento de tratamientos de mayor duración. Aunque muchos niños africanos con linfoma no Hodgkin no tienen

acceso a la quimioterapia, se han publicado resultados alentadores en Sudáfrica. En otros países emergentes, el linfoma no Hodgkin también representa un desafío. En algunos países de América Latina, como Brasil y Argentina, se han publicado alentadores resultados con el uso de protocolos adaptados del BFM. En Turquía y Venezuela se han utilizado los protocolos SFOP con éxito. Sin embargo, la mortalidad debida a la toxicidad es superior a la reportada en países desarrollados. Los médicos que trabajan en países en desarrollo también deben considerar que el linfoma de células B se comporte de manera diferente en sus áreas y que tratamientos adaptados a estas diferencias deben ser desarrollados. En los países en desarrollo, sólo los centros de atención terciaria pueden proporcionar la calidad de atención necesaria a los pacientes con linfoma de células B cuando reciben terapia de alta intensidad. En los países desarrollados, los subtipos infrecuentes pueden ser más prevalentes que en los países en desarrollo. En algunos países de América Latina, se ha reconocido al vacciniiforme hidroa como linfoma de la piel y ha sido recientemente incluido en la clasificación de la OMS-EORTC para linfomas cutáneos. En Asia, los tumores malignos de células NK son más frecuentes. Sería interesante conocer la sobrevida global de los niños con linfoma no hodgkin extra nodal tratados en nuestro país.

CONCLUSION.

De acuerdo a lo reportado en la literatura mundial, el Linfoma No Hodgkin Extranodal (LNHE) se considera diferente y menos común que el LNH Primario Nodal. Comprende el 25-40% de los LNH y su conocimiento como grupo separado es limitado.

En investigaciones de años recientes, la incidencia del LNH en países desarrollados ha incrementado, en especial para el LNHE.

El LNH del tracto Gastrointestinal es el más común (30-45%), seguido del LNH del Tracto Sino-Nasal (25%) y posteriormente otros sitios de presentación extranodal.

En éste estudio realizado en los pacientes del Servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General Gaudencio González Garza del CMN La Raza, con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin Extranodal en el periodo comprendido de Enero 2009 a Enero 2013; observamos que de la población total estudiada, el sitio extranodal de mayor frecuencia afectado fue para el Tracto Gastrointestinal (2 pacientes: 16.66%) y el Tracto Sino-Nasal (2 pacientes: 16.66%). Datos que coinciden con los sitios de mayor frecuencia reportados en la literatura a nivel mundial.

Nosotros consideramos relevante mencionar, de acuerdo al desarrollo de nuestro estudio; que el Pronóstico de los Linfomas No Hodgkin Extranodales al igual que los Linfomas No Hodgkin Primarios Nodales, depende de la etapa e histología.

ANEXOS.

ANEXO No.1

PRINCIPALES SUBTIPOS DE LNH PEDIATRICO (CLASIFICACION OMS-2008).

SUBTIPO DE LINFOMA	FRECUENCIA
NEOPLASIAS PRECURSORAS LINFOIDES.	
Linfoma Linfoblástico T	15-20%
Linfoma Linfoblástico B	3%
NEOPLASIAS DE CELULAS "B" MADURAS:	
Linfoma de Burkitt	35-40%
Linfoma Difuso de Células Grandes B.	15-20%
Linfoma Primario Mediastinal, células "B".	1-2%
Linfoma Folicular Pediátrico.	RARO
Linfoma de la Zona Nodal Marginal Pediátrico.	RARO
NEOPLASIAS DE CELULAS "T" MADURAS.	
Linfoma Anaplasico de Células Grandes, ALK "Positivo".	15-20%
Linfoma Periferico de Celulas "T".	RARO

ANEXO No.2

ESTADIAJE ST. JUDE PARA PACIENTES PEDIATRICOS CON LNH

ESTADIO	DESCRIPCION
I	Tumor único (Extraganglionar) o área anatómica única (Ganglionar), excluyendo mediastino o abdomen.
II	Tumor único (Extraganglionar) con afectación ganglionar regional en el mismo lado del diafragma: a) Dos o mas áreas ganglionares b) Dos tumores extraganglionares con o sin afectación regional ganglionar Tumor gastrointestinal primario, usualmente en el área ileocecal, con o sin afectación de ganglio mesentérico exclusivamente y completamente resecado.
III	En ambos lados del diafragma: a) Dos tumores únicos (Extranodales) b) Dos o más áreas ganglionares Todos los tumores primarios intratoracicos (mediastino, pleura, timo). Todos los tumores intraabdominales extensos irresecables. Todos los tumores paraespinales o epidurales sin importar otros sitios.
IV	Cualquiera de los anteriores con afectación inicial del SNC, Médula Ósea (<25%).

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

1. FECHA DE CAPTURA DE DATOS.	
2. NOMBRE.	
3. AFILIACION.	
4. EDAD AL DIAGNOSTICO.	
5. GENERO.	MASCULINO () FEMENINO ()
6. FECHA DE DIAGNÓSTICO.	
7. INSTITUCION DONDE SE REALIZÓ EL DIAGNÓSTICO.	
8. SITIO ANATÓMICO AFECTADO (PRIMARIO).	
9. DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO.	
10. ESTADIO AL DIAGNOSTICO.	I () II () III () IV ().
11. TRATAMIENTO OTORGADO.	<ul style="list-style-type: none"> • BIOPSIA () RESECCION PARCIAL () RESECCION COMPLETA () • QUIMIOTERAPIA () • RADIOTERAPIA () • TRASPLANTE DE CELULAS TRONCALES HEMATOPOYETICAS ()
12. FECHA DE ULTIMA REVISIÓN.	
13. ESTADO CLINICO.	<ul style="list-style-type: none"> • VIVO () MUERTO () • SIN ACTIVIDAD TUMORAL () • CON ACTIVIDAD TUMORAL ()
14. RECAIDA	NO () SI ()
15. FECHA DE RECAIDA.	
16. SITIO DE RECAIDA.	

BIBLIOGRAFÍA.

1. Philip A. Pizzo, David G. Poplack. PRINCIPLES AND PRACTICE OF PEDIATRIC ONCOLOGY. Sixth Edition. 2011. Wolters Kluwer.pp 663-682.
2. Luis Sierrasesumaga, Federico Antillón. TRATADO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA. Enfermedades malignas del niño y del adolescente. 2006, Pearson. Pp 401-412.
3. Gabriela Gualco, Claudete E. Klumb, Glen N. Barber, Lawrence M. Weiss, Carlos E. Bacchi. Pediatric Lymphomas in Brazil. Clinics 2010;65(12): 1267-1278.
4. Cheng-Feng Bi, Yuan Tang, Wen-Yan Zhang, Sha Zhao, Xiao-Qing Wang, Qun-Pei Yang, Gan-Di Li and Wei-ping Liu. Sporadic Burkitt Lymphomas of children and adolescents in Chinese: a clinicopathological study of 43 cases. Bi et al. Diagnostic Pathology 2012, 7:72.
5. Yawei Zhang, M.D. Ph.D., Ying Dai, Ph.D., Tongzhang Zheng, D.Sc., and Shuangge Ma, Ph.D. Risk Factors of Non-Hodgkin Lymphoma. Expert Opin Med Diagn. 2011 November 1;5 (6):539-550.
6. Prateek Bhatia, Reena Das, Jasmina Ahluwalia, Pankaj Malhotra, Neelam Varma, Subhash Varma, Amitia Trehan, Ram Kumar Marwaha. Hematological Evaluation of Primary Extra Nodal Versus Nodal NHL: A study from North India. Indian J. Hematol. Blood Transfus (apr-June 2011) 27(2):88-92.
7. Prasanna Ghimire, Guang-Yao Wu, Ling Zhu. Primary Gastrointestinal Lymphoma. World J Gastroenterol 2011 February 14; 17(6):697-707.
8. Ranjana Bandyopadhyay, Swapan Kumar Sinha, Uttara Chatterjee, Dipanwita Nag, Subhalakshmi Mukhopadhyay, Supriyo Roy Chowdhury and Pranab K. Biswas. Primary Pediatric Gastrointestinal Lymphoma. Indian J. Med. Paediatr Oncol. 2011 Apr-Jun; 32(2):92-95.
9. Guo-Bao Wang, Guo-Liang Xu, Guang-Yu Luo, Hong-Bo Shan, Yin Li, Xiao-Yan Gao, Jian-Jun Li, Rong Zhang. Primary Intestinal Non-Hodgkin's Lymphoma: A Clinicopathologic analysis of 81 patients. World Journal of Gastroenterology 2011 November 7; 17(41):4625-4631.
10. Goran Z Stanojevic, Milica D. Nestorovic, Branko R Brankovic, Miroslav P Stojanovic, Milan M Jovanovic, Milan D Radojkovic. Primary Colorectal Lymphoma: An Overview. World Journal of Gastrointestinal Oncology 2011 January 15; 3(1):14-18.
11. Joseph R. Grajo, Mark L. Kayton, Thora S. Steffensen, Natasa Dragicevic, Claude B. Guidi. Presentation of Ileal Burkitt Lymphoma in Children. Radiology Case 2012 Aug; 6(8):27-38.

12. Yoshifumi Matsushita and Morishige Takeshita. Paediatric T-Cell Lymphoma of the appendix: a case report. *Diagnostic Pathology* 2013, 8:2.
13. Hyeonsu Park, Jun-Won Chung, Ae Jin Kim, Soo Yong Park, Min Young Rim, Young Rak Jang, Jae Hoon Lee and Sanghui Park. A case of Rectal Mucosa-associated lymphoid Tissue Lymphoma Diagnosed by Endoscopic Unroofing Technique. *Korean J Gastroenterol* Vol 59 No. 6 428-432. June 2012.
14. P.Castellarin, G. Pozzato, G. Tirelli, R. Di Lenarda, and M. Biassoto. Oral Lesions and Lymphoproliferative Disorders. *Journal of Oncology*, Vol.20 , July 2014 (1-10).
15. Olaf Zagolski, Raghay C. Dwivedi, Somasundaram. NON HODGKIN'S LYMPHOMA OF THE SINO-NASAL TRACT IN CHILDREN. *J.Cancer Res Ther*, Jan-March 2013, Vol.6.pp 5-10.
16. Quero Hernández Armando, Garnica Castillo Alberto, López Zoila Socorro, Carrasco Daza Daniel, Reyes Gómez Ulises. Lymphoma no Hodgkin de células T. Revisión: A propósito de un niño con un tumor laríngeo. *Revista Mexicana de Pediatría*. Vol.73, Núm.6. Nov-Dic 2012. Pp 287-291.
- 17.- Wafa Allam, Nabil Ismaili, Sanaa Elmajjaoui. Primary Nasopharyngeal Non-Hodgkin Lymphomas: A Retrospective review of 26 Moroccan patients. *BMC Ear, Nose and Throat Disorders*. 2013, 9:11.
18. Shaji Thomas, Preeti Nair, Anil Kumar, Karthik Hegde, Vikram Singh. A Young boy with a maxillary swelling and closed rhinolalia. *BMJ Case Reports* 2014. Doi:10.1136 (1-8).
19. T.S Anand. Y.K. Saxena, T. B. Shashidhar, Soumitra Kumar. Primary B cell lymphoma of paranasal sinuses: a diagnostic surprise. *Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg*. July-September 2013, 60:256-258.
20. Amos O. Dare, M.D. Rajiv V. Datta, M.D. Thom R. Loree, M.D. Wesley L. Hicks, Jr., M.D. and Walter Grand, M.D. Sinonasal Non-Hodgkin's Lymphoma with Skull Base Involvement. *Skull Base: An Interdisciplinary Approach/ Vol 11, Num 2* 2012 (129-135).
21. Lakshmi Kavitha Nadendla, Venkateswarlu Meduri, Geetha Paramkusam. Imaging Characteristics of diffuse large cell extra nodal non-Hodgkin's lymphoma involving the palate and maxillary sinus: a case report. *Imaging Science in Dentistry* 2012; 42:111-4.
22. Nicola Avenia, Alessandro Sanguinetti, Roberto Cirocchi, Giovanni Bistoni, Stefano Trastulli, Fabio D'Ajello, Francesco Barberini, Giuseppe Cavallaro, Antonio Rulli, Angelo Sidoni, Giuseppe Noya, Giorgio De Toma and Francesco Sciannameo. Primary breast lymphomas: a multicentric experience. *World Journal of Surgical Oncology* 2013, 8:53.
23. Nirupama Anne and Ratnakishore Pallapothu. Lymphoma of the breast: A mimic of inflammatory breast cancer. *World Journal Oncology* 2012, 9:125.

24. Monika Joks, Krzysztof Mysliwiec, Krzysztof Lewandowski. Primary breast lymphoma- a review of the literatura and report of three cases. Arch Med Sci 2013; 7,1 27-33.
25. Bourhafour Mouna, Boutayeb Saber, El Harroudi Tijani, M`rabti Hind, Taleb Amina and Errihani Hassan. Primary malignant non-Hodgkin`s lymphoma of the breast: a study of seven cases and literatura review. World Journal of Surgical Oncology. 2012, 10:151.
26. Francesco Bertagna, Emanuela Orlando, Giovanni Bosio, Giorgio Biasiotto, Lodovica Dognini, Raffaele Giubbini. Primary breast non – Hodgkin lymphoma. A report of an unusual case. Nuclear Med Rev 2012; 15,2: 149-152.
27. M. Gelabert Gonzàlez, D. Castro Bouzas, R. Serramito Garcia, C. Frieiro Dantas y E. Aran Echabe. Linfomas primarios del sistema nervioso central. Neurologia, 2012. Doi:10.1016.
28. Oussama Abla, Sheila Weitzman, Jean-Yves Blay, et.al. Primary CNS Lymphoma in Children and Adolescents: A descriptive Analysis from the International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group (IPCG). Clin Cancer Res 2011; 17:346-352.
29. Ming-Feng Liao, Cheng-Hong Toh, Hung-Chou Kuo, Chen-Che Chu, Shih-Ming Jung, Chin-Chang Huang. Diffusion Tensor Images and Magnetic Resonance Spectroscopy in Primary Central Nervous System T-cell lymphoma: A case Report. Acta Neurol Taiwan 2014; 20:59-64.
30. Mark A. Lones, MD, Martine Raphael, MD, Keith McCarthy, MD, Andrew Wotherspoon, MBCh, Marie-Josée Terrier-Lacombe, MD, Alan D. Ramsay, MBBS, Ken MacLennan, MBBS, Mitchell S. Cairo, MD, Mary Gerrard, MBChB, Jean Michon, MD, Catherine Patte. Primary Follicular Lymphoma of the testis in Children and adolescents. J. Pediatr hematol Oncol 2012 january; 34 (1): 68-71.
31. Johnson S, Feldman M, Krishnamurthi V. Primary Testicular Lymphoma. J.Urol. 2015 Jan; 193(1): 315-6.
32. Lones MA, Raphael M, McCarthy K, Wotherspoon A, Terrier-Lacombe MJ, Ramsay AD, MacLennan K, Cairo MS, Gerrard M, Michon J. Patte C, Pinkerton R, Sender L, Auperin A, Sposto R, Weston C, Heerema NA, Sanger WG. Primary Follicular Lymphoma of the Testis in Children and adolescents. J. Pediatr Hematol Oncol. 2012 Jan; 34(1):68-71.
33. Gema Priego, Carles Majos, Fina Climent, Amadeo Muntane. Orbital Lymphoma: imaging features and differential diagnosis. Insights Imaging (2013) 3:337-344.
34. Amit S, Purwar N, Agarwal A, Kanchan S. Primary orbital non-Hodgkin Lymphoma. BMJ Case Rep. 2012 Oct 19; 2012.
35. Gajendra S, Sachdev R, Lipi L, Goel S, Misra R. Alk Positive Anaplastic Large Cell Lymphoma Presenting as Extensive Bone Involvement. J Clin Diagn Res. 2015 Jan; 9 (1): XD05.

36. So Yeon Kim, Dong Yeop Shin, Seung-Sook Lee, Cheolwon Suh, Jae-Yong Kwak, Hoon-Gu Kim, Jae Hoon Lee, Soon Il Lee, Ye Rim Lee, Seung Hwa Kang, Se Kwon Mun, Min Jae Lee, Hyo-Rak Lee, Sung Hyun Yang, Hye Jin Kang. Clinical characteristics and outcomes of primary bone lymphoma in Korea. *Korean J Hematol* 2012; 47:213-8.
37. Zouhour Fadoukhair, Issam Lalya, Mounia Amzerin, Basma Elkhancussi, Yassir Sbitti, Saber Boutayeb, Hind M`rabti, Noureddine Benjaafar, Hassan Errihani. Successful management of primary non Hodgkins lymphoma of the cranial vault. *Pan African Medical Journal*. 2011; 8:50.
38. Marina V, Milena R, Vesna P, Sladana P, Vera A. Complementary roles of bone scintigraphy and MR imaging in the detection and long-term follow-up of Primary non Hodgkin`s Lymphoma in a child-case report. *Skeletal Radiol*. 2015 Jun; 44(6): 863-8.
39. Marta Barrios Lòpez, Rocìo Casado Picòn, Jaime de Inocencio Arocena, Josè Luis Vivanco Martinez. Burkitt`s lymphoma presenting as an intermittent limp. *Reumatol Clin* 2011; 7(2): 139-140.
40. Surov A. Imaging findings of Skeletal muscle lymphoma. *Clin Imaging*. 2014 Sep-Oct; 38(5): 594-8.
41. Yu-Huan Gao, Qian Xu, Guangchuan Wei, Hai-Sheng Liu, Xiaolin Wu, Li-Hong Liu, Li-Li Wu, Gui-Min Zhao and Lan-Ping Diao. Primary giant lymphoma of the right thigh: A case report and brief review of the literatura. *Oncology Letters* 4: 1023-1026, Jun 2012.

