UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Frecuencias y comportamiento clínico de los linfomas pediátricos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el periodo comprendido del 2015 al 2019

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

PATOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

Dr. Juan Rafael Murillo Eliosa

TUTOR ACADÉMICO:
DR. FUENTES PANANÁ EZEQUIEL M.

TUTOR METODOLÓGICO:
DRA. ESCOBAR SÁNCHEZ MARÍA ARGELIA

SEGUNDO TUTOR ASESOR:
DR. SERRANO BELLO CARLOS ALBERTO

CIUDAD DE MÉXICO FEBRERO 2021

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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.

ÍNDICE

1. Introducción 3
2. Antecedentes 4
   2.1. La linfadenopatía como manifestación clínica de enfermedades hematológicas 4
   2.2. Linfomas en la población pediátrica 5
      2.2.1.Linfoma linfoblástico de células pre-B 6
      2.2.2.Linfoma de Hodgkin 7
         2.2.2.1. Linfoma de Hodgkin clásico 8
         2.2.2.2. Linfomas de Hodgkin no clásico 9
      2.2.3.Linfoma de Burkitt 9
      2.2.4.Linfoma B difuso de células grandes 11
      2.2.5.Otros linfomas de células B menos frecuentes 11
      2.2.6.Linfoma anaplásico de células grandes 12
   2.3. El virus de Epstein-Barr y su rol en enfermedades hematolinfoides 12
      2.3.1.Infección por el virus de Epstein Barr 13
      2.3.2.Latencias génicas en la patogenia de las enfermedades relacionadas al virus de Epstein-Barr 14
      2.3.3.Antígenos nucleares del virus de Epstein Barr 16
      2.3.4.Proteínas latentes de membrana codificadas por virus de Epstein-Barr 17
      2.3.5.Otros transcritos latentes del virus de Epstein Barr 18
      2.3.6.Reactivación lítica 18
      2.3.7.El virus de Epstein-Barr y su interacción con las células huésped 19
   2.4. El papel patogénico del virus de Epstein-Barr en los linfomas 19
      2.4.1.El primer virus tumoral humano 19
      2.4.2.Linfoma de Burkitt 20
      2.4.3.Linfoma de Hodgkin 21
      2.4.4.Enfermedad linfoproliferativa del trasplante 22
      2.4.5.Neoplasias de células NK y células T asociadas a VEB 23
3. Planteamiento del problema 25
4. Pregunta de investigación 25
5. Justificación 25
6. Hipótesis 26
7. Objetivos 26
   7.1. Objetivo general 26
   7.2. Objetivos específicos 26
8. Metodología 26
   8.1. Tipo y diseño de estudio 26
   8.2. Tamaño muestreal 26
   8.3. Universo del trabajo 26
      8.3.1.Criterios de inclusión 26
      8.3.2.Criterios de exclusión 27
      8.3.3.Criterios de eliminación 27
   8.4. Variables 27
   8.5. Materiales 28
   8.6. Métodos 28
   8.7. Análisis 29
9. Resultados 30
10. Discusión y análisis de resultados 47
11. Conclusiones 51
12. Cronograma de actividades 52
13. Alcances y limitaciones del estudio 53
14. Referencias 54
15. Anexo 57

1.- INTRODUCCIÓN

Una de las principales causas de morbimortalidad en niños y adolescentes alrededor del mundo es el cáncer. Según las últimas estimaciones hechas por Globocan 2018, cada año se diagnostican aproximadamente 18 millones de casos nuevos de cáncer en todo el mundo de los cuales, más de 200,000 ocurren en niños y adolescentes[1]. Aunque el cáncer en la Infancia y la Adolescencia es poco frecuente, es un problema de Salud Pública ya que es una de las principales causas de mortalidad por enfermedad en este grupo de edad y tiene un gran impacto físico, social, psicológico y económico, tanto para el paciente como para sus familiares.

De acuerdo con los datos del Registro de Cáncer en Niños y Adolescentes (RCNA) las tasas de Incidencia Nacional (por millón) hasta el 2017 fueron: 89.6, 111.4 en niños (0 a 9 años) y 68.1 en adolescentes (10-19 años). Por grupo de edad, el grupo de 0 a 4 años presentó la mayor tasa de incidencia con 135.8, mientras que el grupo de adolescentes entre los 15 y los 19 años tuvo la menor incidencia con 52.6.

Respecto a las tasas de mortalidad (por 100,000 habitantes) los adolescentes entre los 15 y los 19 años de edad tuvieron la mayor tasa de mortalidad con 6.88, mientras que la menor tasa de mortalidad fue para el grupo de edad entre los 0 y los 4 años con 4.35. Entre los 5 y los 14 años las tasas se mantuvieron similares entre ambos grupos con 4.60 (5 a 9 años) y 4.54 (10 a 14 años). La mayor tasa de mortalidad (6.79) ocurrió en adolescentes hombres y la mayoría de los casos del RCNA fueron: Leucemias (48%), Linfomas (12%) y Tumores del Sistema Nervioso Central (9%).[2]

2.- ANTECEDENTES

2.1 LA LINFADENOPATÍA COMO MANIFESTACIÓN CLÍNICA DE ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS.

La linfadenopatía palpable es más común en niños y adolescentes que en adultos. La causa más común de adenopatía en los niños es una proliferación linfoide benigna, y en muchos pacientes, se puede encontrar alguna evidencia de un proceso infeccioso o inflamatorio autolimitante para explicar los ganglios agrandados. La presencia de ciertos factores clínicos sugiere que la biopsia puede revelar una condición que requiere tratamiento específico, incluyendo fiebre que no responden a antibióticos, adenopatía generalizada o adenopatía localizada masiva, enfermedad mediastinal, pérdida de peso, citopenias de sangre periférica y niveles séricos elevados de lactato deshidrogenasa. Slap y cols. definió tres variables simples que identificaron los ganglios linfáticos que deben biopsiarse: (a) tamaño mayor de 2 cm de diámetro, (b) anomalías en la radiografía de tórax y (c) ausencia de síntomas de enfermedad otorrinolaringológica reciente en pacientes con adenopatía cervical.[3]

La disponibilidad de una amplia gama de nuevas técnicas de diagnóstico en hematopatología ofrece la oportunidad de realizar diagnósticos más rápidos con mayor precisión en muestras más pequeñas utilizando procedimientos menos invasivos, como la citología por aspiración con aguja fina y la biopsia con aguja. El éxito de tales esfuerzos (si van a ser rentables) depende en parte de la calidad de la comunicación entre los hematólogos y los hematopatólogos para que los estudios más apropiados se ordenen de manera oportuna.[3]

La linfadenopatía indolora es una de las presentaciones más comunes del linfoma pediátrico. La ausencia de los signos y síntomas específicos de linfoma absoluto lo convierte en un desafío diagnóstico particular. La falta de síntomas sistémicos siempre son significado de una enfermedad “benigna”.[4]

Las neoplasias ganglionares más comunes en niños son de estirpe linfoide, aunque los tumores mesenquimales, de histiocitos/macrófagos y metastásicos también pueden presentarse inicialmente como una enfermedad que afecta los ganglios linfáticos. El análisis del inmunofenotipo siempre es necesario para un diagnóstico preciso, y los estudios citogenéticos, como por ejemplo en Linfomas No Hodgkin son con frecuencia indispensables no solo para un diagnóstico adecuado si no para determinar pronóstico y respuesta a tratamiento.[3]

Al igual que sus contrapartes benignas, la adenopatía maligna puede clasificarse morfológicamente por los cambios arquitectónicos observados en los ganglios linfáticos afectados (tabla 1). La clasificación actual más ampliamente aceptada de la Organización Mundial de la Salud (OMS) utiliza un enfoque diagnóstico y biológicamente significativo basado en el estirpe de la célula neoplásica. Dentro de cada estirpe celular de la clasificación de la OMS, se definen distintas enfermedades/neoplasias según sus características clínicas, morfológicas, inmunofenotípicas y genéticas moleculares.

Tabla 1. ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS QUE AFECTAN GANGLIOS LINFÁTICOS CLASIFICADOS DE ACUERDO A PATRONES HISTOLÓGICOS	
Proliferación nodular	Linfoma de Hodgkin variedad esclerosis nodular
	Linfoma de Hodgkin variedad de predomino linfocítico nodular
	Linfoma folicular
	Linfoma de células del manto
Proliferaciones difusas y paracorticales	Sarcoma granulocítico
	Linfoma linfoblástico
	Linfoma de Burkitt
	Linfoma difuso de células B grandes
	Linfoma de células T periférico
	Linfoma de linfocitos pequeños
	Linfoma de células del manto
	Linfoma de la zona marginal
	Linfoma de Hodgkin variedad celularidad mixta
Afectación parcial	Metástasis de tumor sólido
	Enfermedades linfoproliferativas postrasplante
	Linfoma de Hodgkin variedad celularidad mixta
	Linfoma leucemia
Proliferaciones sinusales	Linfoma T hepato-esplénico
	Linfoma anaplásico de células grandes
	Metástasis de tumor sólidos

2.2 LINFOMAS EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA

En términos generales se describen 2 tipos de linfoma de acuerdo a su comportamiento clinicopatológico: el Linfoma de Hodgkin (HL) y el Linfoma No Hodgkin (NHL), con distintos subtipos clínicos, histopatológicos e inmunofenotípicos dentro de cada uno de esos tipos. Las variaciones en la incidencia del linfoma, la edad y la distribución por sexo se producen en diferentes poblaciones pediátricas según la ubicación geográfica y el entorno socioeconómico.[4]

La gran mayoría de los casos pediátricos de Linfoma No Hodgkin se dividen en una de las cuatro categorías: linfoma difuso de células B grandes, linfoma de Burkitt, linfoma linfoblástico (células T o células B) y linfoma anaplásico de células grandes. Los linfomas indolentes compuestos por linfocitos pequeños (p. Ej., Linfoma linfocítico pequeño, linfoma de zona marginal, linfoma de células del manto, linfoma folicular) son extremadamente raros en los niños y deben diagnosticarse con precaución (Tabla 2).[3]

Tabla 2. CLASIFICACIÓN DE LA OMS DE TUMORES DE TEJIDOS HEMATOPOYÉTICOS Y LINFOIDES ABREVIADA Y APLICADA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
Neoplasias de células precursoras B y T
Linfoma/Leucemia linfoblástico de precursores B
Linfoma/Leucemia linfoblástico de precursores T
Neoplasias de células B maduras
Linfoma B de la zona marginal
Linfoma folicular
Linfoma B difuso de células grandes
Linfomas B de células grandes mediastinal (tímico)
Linfoma de Burkitt
Neoplasias de células T y NK maduras
Linfomas de células T hepato-esplénico
Enfermedades linfoproliferativas de células T cutáneas
Linfoma anaplásicos de células grandes primario cutáneo
Papulosis linfomatoide
Linfoma de células T angioinmunoblástico
Linfomas de células T periférico, sin otra especificación
Linfoma anaplásico de células grandes
Linfoma de Hodgkin
Linfoma de Hodgkin clásico
Linfoma de Hodgkin clásico esclerosis nodular
Linfoma de Hodgkin clásico celularidad mixta
Linfoma de Hodgkin clásico depleción linfocítica
Linfoma de Hodgkin clásico rico en linfocitos
Linfoma de Hodgkin clásico de predominio linfocítico nodular

2.2.1 Linfoma linfoblástico de células pre-B

El linfoma linfoblástico de células B, que representa aproximadamente el 15% de todos los casos de linfoma linfoblástico, es más común en niños mayores y adultos jóvenes. A diferencia del linfoma linfoblástico de células T, el linfoma linfoblástico B rara vez afecta al mediastino.[3]

La distinción entre el linfoma linfoblástico de células B y la leucemia linfoblástica aguda de células B se realiza mediante el examen de la muestra de biopsia de médula ósea; en los casos en que menos del 25% de las células de la médula son blastos, se debe hacer un diagnóstico de linfoma linfoblástico de células B. Además, una característica típica del linfoma linfoblástico (B o T) es su patrón de infiltración al ganglio linfático, el cual es través del tejido adiposo perinodal e infiltrados lineales con un patrón en *"filas indias*" en el colágeno de la cápsula.

En el caso del linfoma linfoblástico, la arquitectura del ganglio linfático es reemplazada por una proliferación difusa de células de pequeñas a intermedias (12 a 14 micrómetros) con cromatina fina, nucléolos pequeños o apenas visibles y escaso citoplasma. El índice de proliferación suele ser elevada y puede haber necrosis. El fenotipo CD45 (débil a negativo), desoxinucleotidil transferasa terminal (TdT) positivo, CD19 positivo, CD20 negativo, y marcadores de inmuniglobulina de superficie negativo distingue estos tumores

de los linfomas compuestos de células B maduras, incluido el linfoma de Burkitt. Casi todos los casos son positivos para CD10 (antígeno de leucemia linfocítica aguda común o CALLA).[3]

Es importante mencionar, que debido a su característica morfológica, en el diagnóstico diferencial se deben contemplar otros tumores de células pequeñas redondas y azules, incluyendo el sarcoma granulocítico, el sarcoma de Ewing / tumor neuroectodérmico primitivo, el rabdomiosarcoma embrionario, entre otros.

2.2.2 Linfoma de Hodgkin

El linfoma de Hodgkin (LH) es un tumor ganglionar primario de linaje de células B. Estudios recientes han demostrado que las células de Reed-Sternberg en la mayoría de los casos de linfoma de Hodgkin tienen reordenamientos clonales del locus de la cadena pesada de la inmunoglobulina (Ig) y muestran mutaciones puntuales intraclonales, indicativas de *hipermutación* somática continua. Estos hallazgos han permitido la asignación a un linaje de células B y el estado del centro germinal a la célula de origen de las células de Reed-Sternberg.

El LH representa aproximadamente del 6% al 8% de todas las neoplasias pediátricas. En los países desarrollados, es el linfoma más prevalente, así como la neoplasia más prevalente en pacientes de 10 a 19 años. La incidencia de LH tiene una distribución de edad bimodal: el pico temprano ocurre a mediados de los años 20, con el segundo pico a fines de los 50; sin embargo, en los países en desarrollo, el pico temprano ocurre antes de la adolescencia. En la primera infancia, el LH es más frecuente en los niños (proporción de hombres a mujeres de aproximadamente 5: 1), mientras que en los adolescentes la distribución entre ambos géneros es muy similar (proporción de hombres a mujeres de aproximadamente 0.8: 1.0).[3]

La característica patológica clave del linfoma de Hodgkin es que la mayor parte del tumor está compuesto de leucocitos reactivos e histiocitos, con muy pocas células neoplásicas. El diagnóstico de linfoma de Hodgkin requiere (a) la presencia de células neoplásicas de Reed-Sternberg de fenotipo apropiado y (b) una población citológicamente blanda de células inflamatorias de fondo. La clasificación de la OMS del linfoma de Hodgkin divide estos linfomas en linfoma de Hodgkin clásico (LHC), que incluye LHC esclerosis nodular, LHC celularidad mixta, LHC rico en linfocitos y LHC depleción linfocítica; y el otro grupo corresponde a LH no clásico de predominio nodular linfocítico (LHPNL).[3]

Aproximadamente el 90% de los LH son de tipo clásico (LHC), y solo el 10% son LHPNL. El pico de edad de los pacientes con LHPNL se encuentra en la cuarta y quinta décadas de la vida, también es común en los niños. Es más común en hombres que en mujeres. Las distribuciones de edad de los pacientes de los diversos tipos de LHC varían mucho. EL LHC celularidad mixta (LHCCM) tiene una distribución de edad bimodal, con un pico en pacientes jóvenes y un segundo pico en adultos mayores. EL LHC Esclerosis nodular (LHCEN) tiene un pico entre las personas de 15 a 35 años. Hay un predominio

masculino para la mayoría de los subtipos de LHC clásico, con la excepción de LHCEN, en el que la incidencia es ligeramente mayor en las mujeres (Fig. 1).[5]

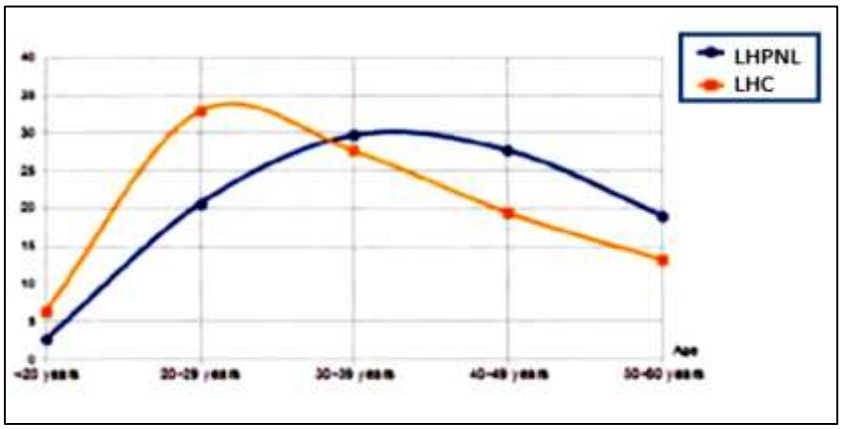


Fig. 1 Distribución por edad del linfoma de Hodgkin con predominio nodular linfocítico (LHPNL) y del linfoma de Hodgkin clásico (LHC).[5]

Las personas con antecedentes de mononucleosis infecciosa tienen una mayor incidencia de LHC, en particular el subtipo de celularidad mixta.

La tasa de incidencia anual ajustada por edad de LH es de 2.8 casos por cada 100 000 habitantes. A diferencia del LNH, la incidencia de LH no ha aumentado en las últimas décadas.

2.2.2.1 Linfoma de Hodgkin clásico

En el linfoma de Hodgkin clásico, las células típicas de Reed-Sternberg son grandes (20 a 40 micrómetros), con una variedad de apariencias. El tipo clásico tiene un núcleo bilobulado o multilobulado, con una membrana nuclear gruesa y uno o varios nucléolos prominentes, y abundante citoplasma eosinófilo (Fig. 2). En el tipo mononuclear, el núcleo tiene un solo lóbulo y, a menudo, un solo nucléolo central, que puede ser tan grande que imita una inclusión de citomegalovirus. El tipo lacunar de la célula de Reed-Sternberg, característica del LHCEN, tiene un núcleo lobulado o multilobulado, generalmente con pequeños nucléolo y un citoplasma ópticamente claro que está fragmentado y retraído de las células circundantes.[6]

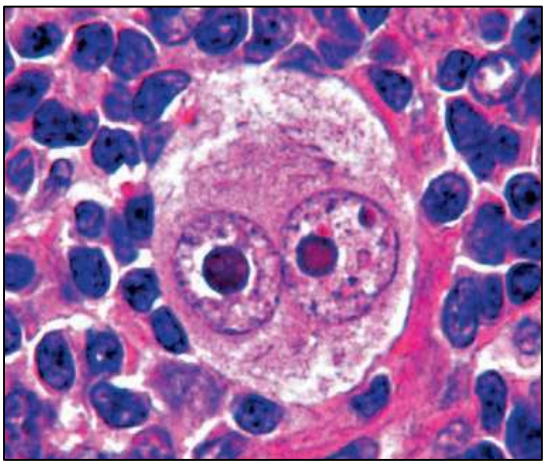


Fig. 2 Células de Reed Sternberg (Rosai & Ackerman Surgical Pathology 11th Edición, 2018)

Fenotípicamente, las células de Reed-Sternberg de los diferentes subtipos de linfoma de Hodgkin clásico comparten un fenotipo CD45-, CD30 +, CD15 ±, CD20 ± y PAX5 + (débil). En hasta la mitad de los casos, las células de Reed-Sternberg tiñen los productos del virus de Epstein Barr (VEB) LMP o EBER, particularmente en los casos asociados con la inmunodeficiencia (se describe más ampliamente en los linfomas asociados a VEB).

2.2.2.2 Linfomas de Hodgkin no clásico

El linfoma de Hodgkin de predominio nodular linfocitico tiene una distribución de edad unimodal, una predilección por los hombres, con una incidencia máxima en la cuarta década. La mayoría de los pacientes presentan adenopatía aislada y asintomática y muy pocos se encuentran en una etapa avanzada en la presentación. La arquitectura del ganglio linfático está distorsionada a expensas de la formación de nódulos compuestos por linfocitos B pequeños que están limitados por un borde rico en reticulina, de vasos sanguíneos e histiocitos. Dispersos dentro de los nódulos se identifica la variante de células Reed-Sternberg linfohistiocítica, muchas de las cuales están rodeadas por células T, ésta variante se caracteriza por ser células multinucleadas (como las palomitas de maíz) con una membrana nuclear delgada, cromatina delicada y nucléolos poco prominentes, y la célula tiene una cantidad variable de citoplasma. Típicamente, las células de Reed-Sternberg variante linfohistiocítica están distribuidas uniformemente a lo largo de los nódulos, aunque en ocasiones están presentes en grupos más apretados o forman pequeños agregados.[7]

Las células neoplásicas muestran un fenotipo de células B (CD20+, CD45+) y no expresan los marcadores de Hodgkin habituales como CD15 y CD30. La mayoría de los linfocitos de fondo son células B CD20+; las células T CD57+ comúnmente forman un patrón de collar alrededor de las células neoplásicas.

2.2.3 Linfoma de Burkitt

El linfoma de Burkitt (LB) tiene tres formas epidemiológicas de presentación[5]:

1. El linfoma de Burkitt endémico afecta más comúnmente a niños con un predominio masculino. Es común en África ecuatorial y Nueva Guinea y está fuertemente asociado con la infección por VEB.
2. El linfoma de Burkitt esporádico se relaciona con menos frecuencia con la infección por VEB y afecta tanto a niños como a adultos, con una distribución de edad bimodal.
3. El linfoma de Burkitt relacionado con la inmunodeficiencia se observa en el contexto de la inmunodeficiencia congénita, la infección por VIH y el postrasplante.

El linfoma de Burkitt es uno de los tumores humanos que se replica más rápidamente y los pacientes con frecuencia presentan un desarrollo repentino de grandes masas tumorales. En el linfoma de Burkitt endémico, el tumor muestra una predilección aun inexplicable por algunas zonas topográficas del cuerpo, incluidas la cavidad oral, alrededor de los dientes niños pequeños (de

2 a 4 años) y las ubicaciones con respuesta hormonal, como la glándula mamaria durante la pubertad y en mujeres embarazadas, además de ovarios, testículos y tiroides. En el linfoma de Burkitt esporádico y asociado a inmunodeficiencia, es frecuente la afectación visceral, principalmente del intestino delgado, con predominio en válvula íleo-cecal, con síntomas iniciales relacionados con obstrucción o perforación.[8]

En el linfoma de Burkitt, el patrón de infiltración suele ser difuso, con pérdida total de la arquitectura ganglionar. Se observa una proliferación monomórfica de células de tamaño intermedio (tamaño nuclear similar al de los histiocitos o células endoteliales), con núcleos redondos u ovalados con membrana nuclear gruesa y de dos a cuatro nucléolos, el citoplasma es anfófilo. El índice de proliferación celular es alta (MIB-1 / KI-67 es positiva en > 95% de las células, incluso cerca del 100%), la necrosis puede identificarse particularmente en la periferia. Una característica, que si bien no es patognomónica del linfoma de Burkitt, es la presencia de abundantes macrófagos de cuerpos teñibles distribuidos de manera uniforme que le dan a la neoplasia un aspecto en "cielo estrellado" (Fig. 3).

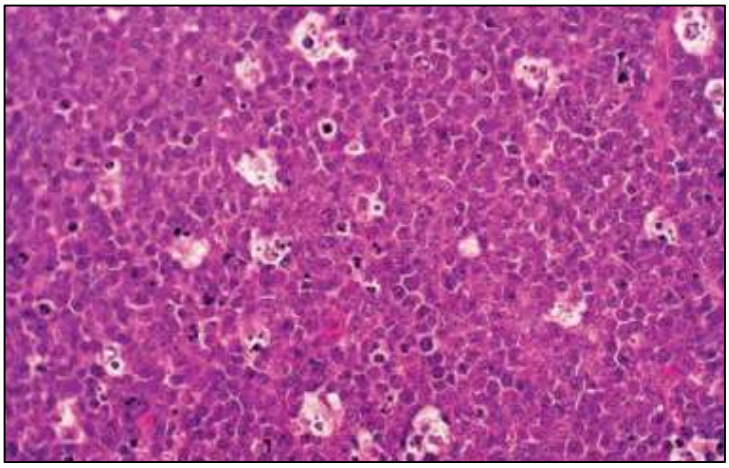


Fig 3. Patrón en cielo estrellado (Rosai & Ackerman Surgical Pathology 11th Edición, 2018)

Algunos sistemas de clasificación hacen una distinción de acuerdo al patrón morfológico como "Burkitt" y "no Burkitt" de los linfomas de células pequeñas de núcleos no hendidos; sin embargo, los criterios son subjetivos y, debido a la falta de reproducibilidad, este punto histológico tiene una relevancia clínica limitada.

El inmunofenotipo es el de una célula B madura, con marcadores de inmunoglobulina de superficie positivos, expresión tanto de CD19 como CD20 con patrón de reacción en membrana y negatividad para TdT. CD10 es positivo. Una característica que permite realizar un diagnóstico diferencial con el linfoma difuso de células B grandes, es que la expresión de BCL-2 no está presente[3].

Los estudios FISH son muy útiles para demostrar translocaciones que alteran la expresión del protooncogen c-myc (cromosoma 8) con los locus de inmunoglobulina de cadena pesada (cromosoma 14) o el locus de Ig de cadena ligera (cromosoma 2 y 22)[3].

2.2.4 Linfoma B difuso de células grandes

El linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) es desproporcionadamente común en relación con otros tipos de linfoma en pacientes con estados de inmunodeficiencia congénita, iatrogénica o adquirida. La presentación clínica puede ser como adenopatías periféricas o como una enfermedad extraganglionar (tejidos blandos, huesos, orofaringe). Aunque es raro, en pacientes pediátricos también se ha descrito un linfoma B difuso de células grandes primario en mediastino.

El LBDCG tiene un patrón de crecimiento difuso, algunos de ellos con abundante depósito de colágeno (particularmente en el mediastino). El citoplasma es abundante y puede ser anfófílo o densamente eosinófilo. La citología de las células tumorales varía desde la de los inmunoblastos reactivos (núcleo redondo, membrana nuclear gruesa, nucléolo eosinófilo prominente y citoplasma abundante), hasta células francamente anaplásicas.

Inmunofenotípicamente, las células tumorales presentan inmunorreacción para anticuerpos de células pan-B (CD19, CD20, CD79a, CD22) y son positivos para marcadores de inmunoglobulina de superficie (excepto en el linfoma mediastínico de células B). CD10 es positivo en una minoría[3].

2.2.5 Otros linfomas de células B menos frecuentes

El linfoma folicular y el linfoma de la zona marginal son dos linfomas que se presentan de manera poco frecuente en la población pediátrica.

El linfoma folicular afecta a los hombres más que a las mujeres y, a diferencia de sus contrapartes adultas, a menudo se presenta con enfermedad en un estadio clínico inicial. Aunque la mayoría son de grado 2 o 3, muchos son curables. Morfológicamente, van desde el patrón típico, donde se identifican folículos de tamaño pequeño a mediano hasta los folículos expansivos grandes compuestos por células neoplásicas fenotípicamente similares a su contraparte en adultos, la mayoría de los casos son CD10+ y BCL-6+, pero a diferencia de los adultos, a menudo son BCL-2- y la mayoría no tienen translocación subyacente de BCL-2 / IgH (14; 18). Se ha descrito que en la pequeña minoría de los casos con translocaciones BCL-2 parecen tener un peor pronóstico.[9]

El linfoma ganglionar de la zona marginal en la población pediátrica, como su contraparte adulta, puede ser particularmente difícil de diagnosticar, ya que estos linfomas a menudo solo borran parcialmente la arquitectura ganglionar con una distribución interfolicular. Las células neoplásicas son frecuentemente una mezcla de células B monocitoides con núcleos pequeños algo plegados y abundante citoplasma, linfocitos pequeños con poco citoplasma, linfocitos grandes y cantidades variables de células plasmáticas y linfocitos plasmacitoides.[10] Puede haber colonización folicular, así como transformación progresiva de los centros germinales. La mayoría de los casos tienen un fenotipo CD5 y CD10 negativo, con positividad para marcadores de superficie para inmunoglobulina (IgM e IgD), además de la positividad para marcadores

como CD19, CD79a y BCL-2. Al igual que el linfoma folicular pediátrico, estos pacientes son predominantemente hombres con enfermedad en estadio limitado (generalmente ganglios cervicales) y tienen un pronóstico aparentemente bueno.[9]

2.2.6 Linfoma anaplásico de células grandes

El linfoma anaplásico de células grandes, un tipo especial de linfoma de células T periférico, afecta a pacientes de todas las edades, desde niños hasta ancianos. La linfadenopatía cervical es una de las presentaciones clínicas más frecuentes, y la piel, los huesos y los tejidos blandos pueden estar involucrados de manera secundaria. Los ganglios linfáticos involucrados pueden mostrar un patrón de infiltración difuso o sinusoidal, y este último puede confundirse con metástasis de un tumor sólido.

Las células tumorales del linfoma anaplásico de células grandes suelen medir más de 20 micrómetros, sus núcleos son abigarrados, lobulados o en forma de corona (células distintivas) con nucléolos pequeños a grandes y abundante citoplasma eosinófilo. Se han descrito otras variantes morfológicas como: la pleomórfica, sarcomatoide, rico en histiocitos, rico en neutrófilos e incluso monomorfas o de células pequeñas[5].

La característica común en la mayoría de los casos pediátricos es la anormalidad del cariotipo t (2; 5) con positividad para ALK. La tinción membranosa (generalmente asociada con la positividad de Golgi) para CD30 es necesaria para el diagnóstico. El linfoma anaplásico de células grandes muestra una expresión variable de marcadores pan-T como CD3, CD7 y CD5. El antígeno de membrana epitelial (EMA) y CD45 son usualmente pero no siempre positivos. La mayoría de los casos son positivos para moléculas citotóxicas como TIA-1, granzima B y perforina. Solo una minoría es CD8+. La inmunorreacción para LMP y EBER son consistentemente negativas. Los anticuerpos de EBV, ALK, PAX-5 y una batería de marcadores de gránulos citotóxicos y de células T es útil para evaluar los casos CD45-, CD30+ de éstos linfomas en los que la principal consideración es el linfoma de Hodgkin con una fase de crecimiento sincitial.[11]

2.3 EL VIRUS DE EPSTEIN-BARR Y SU ROL EN ENFERMEDADES HEMATOLINFOIDES.

El VEB es la infección viral más común y persistente en humanos, con aproximadamente el 95% de la población mundial que padece una infección asintomática de por vida.[12]

El VEB es un miembro de la familia *Herpesviridae* subfamilia herpes-γ con un genoma de ADN de aproximadamente 165 kbps que se descubrió hace 55 años al estudiar mediante microscopía electrónica células cultivadas del linfoma de Burkitt endémico, donde su distribución geográfica inusual, que coincide con la de la malaria, indicaba una etiología viral; sin embargo, lejos de mostrar una

distribución restringida, se descubrió que el VEB está muy extendido en todas las poblaciones a nivel mundial y persiste en la gran mayoría de los individuos como una infección asintomática de por vida en los linfocitos B. A pesar de tal ubicuidad, el vínculo entre el VEB y el linfoma de Burkitt "endémico" demostró ser consistente y se convirtió en el primero de una gama inesperadamente amplia de asociaciones descubiertas entre este virus y diversos tumores[13].

Muchas estrategias conocidas de VEB imitan procesos y principios celulares ya que el virus ha evolucionado con su huésped humano. El VEB ha copiado los mecanismos centrales de la célula, por ejemplo, la señalización del receptor, la replicación del ADN y la transcripción de genes para su propio éxito. La clave del éxito del VEB en infectar y persistir en su huésped. El VEB induce una reorganización y alteración de todo el genoma y el transcriptoma celulares.[14]

2.3.1 Infección por el virus de Epstein Barr

In vitro, el VEB infecta preferentemente a los linfocitos B humanos no proliferantes y quiescentes, los activa, induce su proliferación y establece una infección estrictamente latente en ellos. En las partículas virales, el ADN de VEB es “ingenuo” epigenéticamente, es decir, carece de histonas asociadas y está libre de dinucleótidos CpG metilados. Tras la infección, el ADN viral se mantiene como copias episomales extracromosómicas en el núcleo. Aquí, el ADN viral adquiere nucleosomas, incluidas histonas con marcas mayoritariamente represivas y, finalmente, un muy alto grado de metilación de CpG. Cuándo y cómo el ADN viral adquiere la cromatina celular y sus componentes individuales y qué factores celulares impulsan este proceso son en gran medida desconocidos.[14]

En la llamada fase pre-latente de infección viral durante los primeros 8 días (Fig. 4) cuando VEB reprograma los linfocitos B en reposo en blastos B activados y proliferantes, la transcripción viral es generalizada, lo que conduce a la expresión de muchos genes virales; en contraste, en las células infectadas latentes establecidas, un conjunto mínimo claramente definido de genes está activo[7]. Es muy probable que el depósito de cromatina celular en el ADN viral sea un paso esencial para controlar el programa de transcripción viral de la fase pre-latente, asegurando la supervivencia y la proliferación continua de células infectadas con VEB a largo plazo. Como resultado de la infección de linfocitos B in vitro, surgen las llamadas líneas celulares linfoblastoides (LCL) en las que el VEB establece una infección latente estable.[14] la fase latente le permite al virus persistir por toda la vida del individuo infectado, que generalmente ocurre en la infancia.

El virus también tiene una fase lítica con producción de partículas virales infectadas, ésta generalmente se da en el epitelio de la orofaringe, en donde tiene como función la transmisión del virus a otros hospederos.[13]

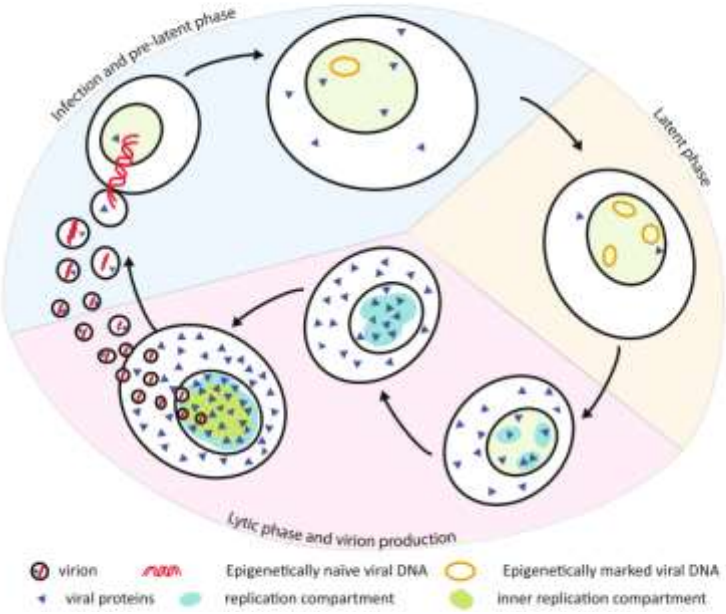


Fig. 4 Ciclo de vida del Virus del Epstein Barr [14]

2.3.2 Latencias génicas en la patogenia de las enfermedades relacionadas al virus de Epstein-Barr

Una teoría de la patogénesis del VEB implica el tránsito de células B infectadas a través del centro germinal, donde se convierten en células B de memoria en reposo, lo que permite que el virus permanezca inactivo. Posteriormente, el VEB latente predispone a la transformación maligna ya que varas de las proteínas de latencia son oncogenes virales. La transformación maligna es frecuente en individuos con un sistema inmune comprometido, pero también es frecuente en individuos inmunocompetenes.[15]

Dependiendo del patrón de expresión de genes viral, el VEB hasta cuatro diferentes patrones de latencia (TABLA 3):

- La latencia tipo I, en la que se expresa el antígeno nuclear de Epstein-Barr I (EBNA-1) y dos pequeños ARNs (EBV-encoded non coding RNAs, o EBER), generalmente se considera que está asociado con Linfoma de Burkitt.
- En la latencia tipo II, el virus expresa EBNA-1, EBER y las proteínas de membrana latente (LMP), LMP-1, LMP-2A y LMP-2B. Este patrón de latencia se ha asociado con el linfoma de Hodgkin (LH) y los linfomas no Hodgkin de células T. Además, neoplasias de células de estirpe epitelial como el carcinoma nasofaríngeo indiferenciado también esta asociado a este programa génico de latencias.
- La latencia tipo III, expresa EBNA-1, EBNA-2, EBNA-LP y la familia de EBNA-3; además de los EBER y las LMP, se observa en asociación con trastornos linfoproliferativos post-trasplante y otros linfomas en individuos inmunocomprometidos.
- La latencia 0 se caracteriza por nada de expresión viral proteica, solo los EBERs y se encuentra en individuos sanos.

Algunas neoplasias como el linfoma B difuso de células grandes positivo para VEB se ha asociado no solo con un patrón de latencias, sino con dos, los patrones tipo II y III (Fig. 5).[15]

Tabla 3.- PATRONES DE LATENCIAS DEL VEB Y SU RELACIÓN CON NEOPLASIAS [36]		
TIPO DE LATENCIA	**GEN VIRAL EXPRESADO**	**NEOPLASIAS RELACIONADAS**
Latencia I	EBNA-1 EBERs	- Linfoma de Burkitt
Latencia II	EBNA-1 EBERs LMP1 LMP2	- Linfoma de Hodgkin clásico - Carcinoma nasofaríngeo indiferenciado - Linfoma periférico de células T/NK
Latencia III	Todos los EBNA EBERs LMP1 LMP2	- Linfomas asociados a inmunodeficiencia - Enfermedad linfoproliferativa post-trasplante
**** Latencia 0***	*EBERs*	- *Individuos sanos*

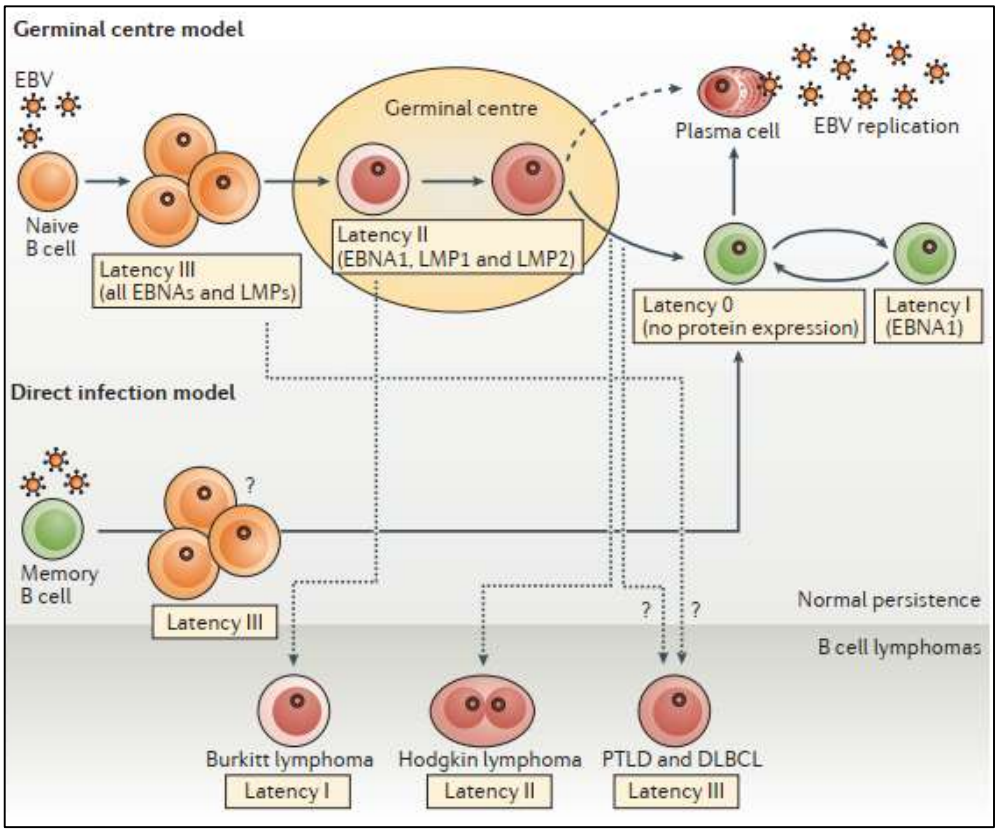


Fig. 5 Persistencia del virus en las células B del huésped humano y el origen de los linfomas de células B asociados a EBV [16].

La figura 6 muestra el episoma viral con la expresión de todos los genes latentes y una micrografía electrónica de un virus emergiendo de la célula.

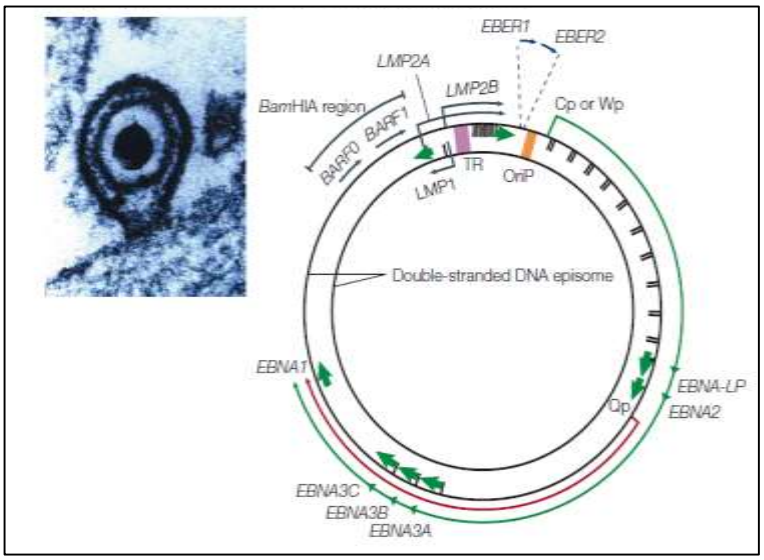


Fig. 6 a) Virión del virus de Epstein-Barr mediante microscopía electrónica de transmisión, b) Diagrama que muestra la ubicación de los genes de latencia del VEB. [13]

Los LCL muestran altos niveles de expresión de los marcadores de activación de células B: CD23, CD30, CD39 y CD70 y del antígeno 1 asociado a la función de linfocitos de las moléculas de adhesión celular (LFA1; también conocido como CD11a / 18), LFA3 (también conocido como CD58) y la molécula de adhesión celular intercelular-1 (ICAM1; también conocida como CD54). Estos marcadores generalmente están ausentes o se expresan en niveles bajos en las células B en reposo, pero se inducen transitoriamente a niveles altos cuando estas células son estimuladas antigénica o mitogénicamente. La capacidad de EBNA2, EBNA3C y LMP1 para inducir cambios fenotípicos similares a LCL cuando se expresan individualmente en líneas de células B humanas indica que estas proteínas virales son efectores clave del proceso de inmortalización. La capacidad de las proteínas virales EBNA2, LMP1 y LMP-2A de inducir neoplasias en ratones transgénicos confirma la capacidad de inmortalización del virus in vitro y de transformación oncogénica in vivo.[13]

2.3.3 Antígenos nucleares del virus de Epstein Barr

EBNA1 se expresa en todas las células infectadas por el virus, debido a su papel en el mantenimiento y la replicación del genoma episomal del VEB. EBNA1 también puede interactuar con ciertos promotores virales y virales, contribuyendo así a la regulación transcripcional viral. EBNA1 contiene una secuencia de repetición de Gli-Ala, cuya función principal parece ser estabilizar la proteína madura, evitando su descomposición proteosómica, en lugar de funcionar en su papel originalmente sugerido como dominio de evasión inmunitaria[17]. Los estudios de genes inactivados indican que EBNA1 no tiene una función crucial en la transformación de células B in vitro más allá del mantenimiento del genoma viral; sin embargo, una participación más directa en

la oncogénesis está sugerida por su capacidad de producir linfomas de células B en ratones transgénicos, y por su posible contribución a la supervivencia de las células de linfoma de Burkitt.[13]

La incapacidad de una cepa de *EBV - P3HR-1*, que lleva una deleción del gen que codifica EBNA2 y los dos últimos exones para EBNA-LP - para transformar células B in vitro fue la primera evidencia del papel crucial de EBNA2 en el proceso de transformación. La restauración del gen EBNA2 en P3HR-1 confirmó la importancia de EBNA2 en la transformación de células B y permitió identificar los dominios funcionalmente relevantes de EBNA2, así, EBNA2 interactúa con una proteína de unión a ADN específica de secuencia, la proteína de unión a recombinación Jκ (RBP Jκ), para activar transcripcionalmente genes celulares tales como CD23 y los promotores virales Cp, LMP1p y LMP2Ap.

EBNA-LP interactúa con EBNA2 y se requiere para el crecimiento eficiente de células B transformadas. La activación transcripcional que está mediada por EBNA2 junto con EBNA-LP está modulada por la familia de proteínas EBNA3, que activa (EBNA3A y EBNA3C) o reprime (EBNA3B) la transactivación. EBNA 3C puede cooperar con RAS e interrumpir los puntos de control del ciclo celular. Estos efectos se explican en parte por la interacción de EBNA3C con factores que modulan la transcripción e influyen en la progresión del ciclo celular (por ejemplo, ciclina A).[13]

2.3.4 Proteínas latentes de membrana codificadas por el virus de Epstein Barr

LMP1 es la principal proteína transformadora del VEB; funciona como un oncogén clásico y es esencial para la transformación de células B inducida por VEB.[13]

LMP1 tiene efectos pleiotrópicos cuando se expresa en las células, lo que resulta en la inducción de moléculas de adhesión de la superficie celular y antígenos de activación, además de la regulación positiva de proteínas anti-apoptósicas (por ejemplo, BCL2 y A20). LMP1 funciona como un miembro constitutivamente activado de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral (TNFR), y activa varias vías de señalización de una manera independiente del ligando. Funcionalmente, LMP1 se parece a CD40, otro miembro de la superfamilia TNFR, y puede sustituir parcialmente a CD40, proporcionando señales de crecimiento y diferenciación a las células B. La proteína LMP1 activa varias vías de señalización que contribuyen a las muchas consecuencias fenotípicas de la expresión de LMP1, incluida la inducción de varios genes que codifican proteínas y citocinas anti-apoptóticas.[18]

Las proteínas LMP2A y LMP2B no son esenciales para la transformación de células B; sin embargo, la expresión de LMP2A en células anula el desarrollo normal de células B, permitiendo que las células “carentes” de inmunoglobulina (Ig) colonicen los órganos linfoides periféricos. Esto indica que LMP2A puede impulsar la proliferación y supervivencia de las células B en ausencia de

señalización a través del receptor de células B (BCR). LMP2A puede transformar células epiteliales y mejorar su adhesión y motilidad, efectos que podrían estar mediados por la activación de la vía fosfatidilinositol-3-quinasa-AKT. Además de estos efectos, LMP2A induce la expresión de una variedad de genes que están involucrados en la inducción del ciclo celular, la inhibición de la apoptosis y la supresión de la inmunidad celular.

2.3.5 Otros transcritos latentes del virus de Epstein Barr

Además de las proteínas latentes, los dos pequeños ARN no poliadenilados (no codificantes), EBER1 y EBER2, se expresan en todas las formas de latencia. Sin embargo, los EBER no son esenciales para la transformación inducida por EBV de los linfocitos B primarios. Los EBER se ensamblan en partículas de ribonucleoproteína estables con el autoantígeno La y la proteína ribosómica L22, y se unen a la proteína quinasa PKR activada por ARN doblemente inducible por interferón. PKR tiene un papel como mediador en los efectos antivirales de los interferones, y se ha sugerido que la inhibición de la función PKR mediada por EBER podría ser importante para la persistencia viral. Se ha descrito que la expresión de los EBER en las líneas celulares de linfoma de Burkitt aumenta la tumorogenicidad, promueve la supervivencia celular e induce la expresión de interleucina-10 (IL-10).

Un grupo de ARN abundantemente expresados que están codificados por la región BamHIA del genoma del EBV se identificaron originalmente en el carcinoma nasofaríngeo, pero posteriormente se descubrió que además de las neoplasias epiteliales, también se expresaban en los linfomas VEB-positivos, aunque varias veces menos. Estos transcritos se conocen comúnmente como BART y codifican para cerca de 40 miRNAs. Otro transcrito latente BHRF que tambipen codifica para 3 miRNAs que son abundantemente expresados en los linfomas VEB-positivos[19]. La función de estos miRNAs es compleja y no completamente entendida.

2.3.6 Reactivación lítica

En la fase latente, todos los genes líticos están estrictamente reprimidos, pero la expresión ectópica de un solo gen viral, BZLF1 (también llamado EB1, ZEBRA, Z o Zta), puede inducir el ciclo lítico completo in vitro[6]. En células B infectadas de forma latente in vivo, BZLF1 se expresa cuando las células B de memoria encuentran sus antígenos afines y se diferencian terminalmente en células plasmáticas[20]. Además, la activación in vitro del receptor de células B está claramente vinculada a la reactivación viral[21]. Los micro ARN virales contrarregulan las señales del receptor de células B e interfieren con la inducción de la fase lítica, lo que sugiere que la activación del receptor de células B es una ruta importante para escapar de la latencia[14].

Tras la reactivación inducida o la expresión ectópica de BZLF1, se expresa el segundo gen lítico temprano esencial, BRLF1. Ambos genes son indispensables para la fase lítica y codifican transactivadores que activan

promotores virales y ciertos promotores celulares, lo que conduce a una cascada ordenada de expresión génica viral: activación de la expresión génica temprana (BZLF1 y BRLF1) seguida de la cascada lítica de la replicación del genoma viral y la expresión génica tardía.[22] El ciclo lítico se relaciona con la muerte de la célula para producir partículas virales, por lo que no parece tener una participación importante como la latencia en la transformación oncogénica.

2.3.7 El virus de Epstein Barr y su interacción con las células huésped

La infección primaria (transmisión oral) suele ser asintomática, pero si se retrasa hasta la adolescencia, ocasionalmente se presenta como mononucleosis infecciosa. Los pacientes con mononucleosis infecciosa aguda eliminan altos títulos de virus infecciosos en la garganta por infección lítica en sitios orofaríngeos. Tanto las células B "nativas" como las células B de memoria parecen igualmente susceptibles a la infección por el VEB. Sin embargo, aunque algunas de las células de las amígdalas de los pacientes con mononucleosis infecciosa tienen un genotipo de Ig nativo, los clones implican preferentemente células con secuencias de Ig mutadas son típicas de las células de memoria infectadas. Esto es consistente con el hallazgo de que, en sangre periférica de pacientes con mononucleosis infecciosa aguda y posteriormente de portadores, las células infectadas con VEB se concentran en el subconjunto de células B de memoria IgD-CD27+. Esto puede deberse a la propia capacidad del virus de inducir la diferenciación de la célula naive infectada hacia memoria. La presencia del virus en una célula de memoria coincide con un "estado de reposo" en el cual han regulado negativamente la expresión de toda las proteínas virales (latencia 0).[23]

Este reservorio de células infectadas se mantiene de manera estable, estando sujetas a los mismos controles fisiológicos que el resto de células B de memoria. Las diferentes formas de latencia que se observan en las neoplasias asociadas a virus pueden representar programas de latencia que han evolucionado para acomodar tales cambios en la fisiología de la célula huésped. Por lo tanto, el tránsito en el centro germinal activa un programa de latencia específico, la latencia I se observa en un fenotipo de centroblasto y la II en uno de centrocito. Un linfocito B activado presenta una latencia III y la memoria latencia 0 (Fig. 7).

La infección primaria por el VEB provoca fuertes respuestas inmunes celulares que luego controlan la infección. La linfocitosis que se identifica en la mononucleosis infecciosa refleja el incremento de las células T CD8 citotóxicas que son reactivas a los antígenos virales tanto del ciclo lítico como latente. La frecuencia de estas células puede constituir hasta el 50% de los linfocitos T CD8 durante la etapa aguda de la infección, como se observa en la mononucleosis infecciosa. En la etapa crónica, esta frecuencia baja a cerca del 10%. Esta hiperactividad de los linfocitos T CD8 por un lado explica el control del virus en individuos inmunocompetentes, pero por otro explica la enfermedad inflamatoria asociada al virus, como la propia mononucleosis, el VEB crónico aguo (CAEBV), la hemofagocitosis y otros síndromes relacionados con el virus.

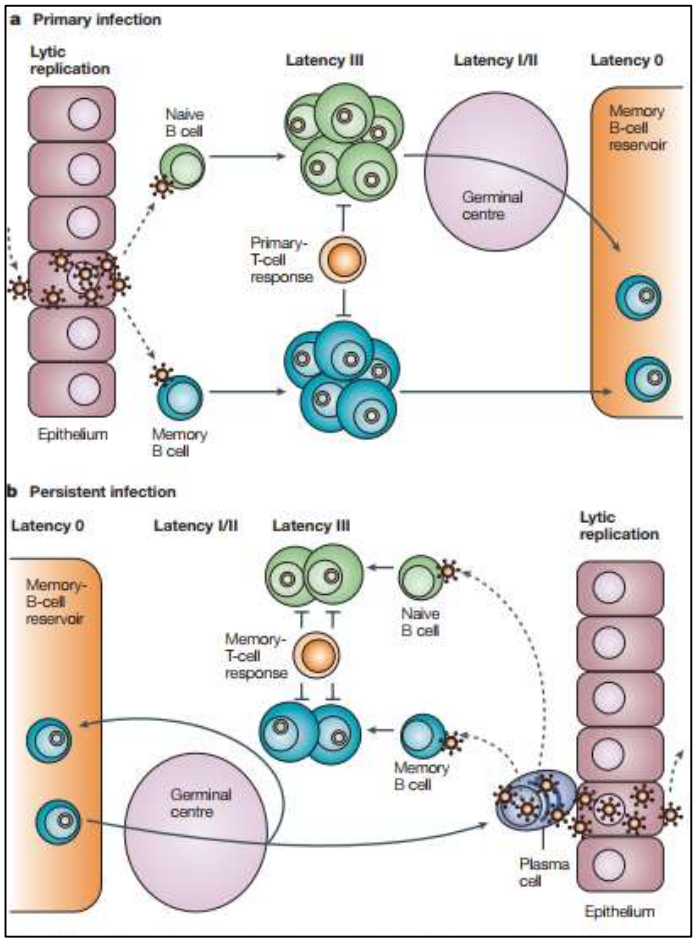


Fig. 7 Interacciones entre el virus de Epstein-Barr y las células huésped. [13]

2.4 EL PAPEL PATOGÉNICO DEL VEB EN LOS LINFOMAS

2.4.1 El primer virus tumoral humano

Aproximadamente 2 millones de casos de cáncer cada año son causados por agentes infecciosos[12]. Estudiar el papel de los agentes infecciosos en la patogénesis del cáncer ha proporcionado importantes conocimientos sobre los mecanismos que impulsan el proceso oncogénico. Ésta comprensión también ha identificado oportunidades para la intervención terapéutica y profiláctica.

El virus de Epstein-Barr fue el primer virus tumoral humano en ser descubierto. Se estima que el VEB se asocia a más de 200,000 casos de cáncer cada año y que el 1.8% de todas las muertes por cáncer se deben a tumores malignos atribuibles a peste virus. La mayor prevalencia de tumores asociados al VEB es en países en vías de desarrollo en comparación con las regiones desarrolladas.[12]

El VEB está asociado con linfoma de células B (LH, LB, LNH), cánceres (cáncer de nasofaringe, cánceres gástricos) y otras enfermedades malignas. La interacción del VEB en células B puede provocar tumores de células B in vitro y en ratone transgénicos; sin embargo, el papel del virus en la patogénesis de

los tumores epiteliales, es decir, el carcinoma nasofaríngeo indiferenciado y el carcinoma gástrico asociado al VEB, sigue sin estar claro[24].

2.4.2 Linfoma de Burkitt

Solo 2 años después del descubrimiento del VEB, Lloyd Old y sus colegas describieron anticuerpos en el suero de pacientes africanos con Linfoma de Burkitt que reconocieron antígenos de líneas celulares. Sin embargo, las primeras pistas definitivas de un papel patogénico para el VEB en el linfoma de Burkitt provienen de estudios sero-epidemiológicos que informaron títulos más altos de anticuerpos contra el VEB en el suero de pacientes con linfoma de Burkitt en comparación con los controles de la misma área. El estudio epidemiológico definitivo publicado en 1978 fue realizado por Guy de Thé, quien utilizó suero pre- linfoma de Burkitt de alrededor de 42,000 niños ugandeses. De los 14 niños que posteriormente desarrollaron LB, la mayoría tenía elevado los títulos de anticuerpos contra el VEB mucho antes del diagnóstico, lo que llevó a la conclusión de que "el linfoma de Burkitt se desarrolla en niños que han tenido una exposición fuerte y prolongada al VEB". Aunque este estudio no logró encontrar marcadas diferencias en la carga de la malaria en los casos de LB en comparación con los controles, los autores todavía consideraron la malaria como un cofactor importante, sobre la base de la distribución geográfica única del tumor. Otros factores ambientales también pueden estar involucrados. Por ejemplo, en áreas endémicas para Linfoma de Burkitt, los extractos de la planta *Euphorbia tirucalli* tienen muchos usos tradicionales; se ha demostrado que estos extractos inducen el ciclo lítico del VEB e inducen anormalidades cromosómicas en las líneas de células B.[26]

Harald zur Hausen, quien utilizó la hibridación de ADN para identificar el genoma del VEB en linfoma de Burkitt proporcionó más evidencia directa de una relación causal entre el VEB y el Linfoma de Burkitt. En 1974, Beverley Reedman utilizó la inmunofluorescencia anti-complemento para mostrar, por primera vez, la expresión de una proteína de VEB en líneas celulares de Linfoma de Burkitt; inicialmente llamado "EBNA" (EBNA1)[16].

El trabajo en los laboratorios de George y Eva Klein mostró que el linfoma de Burkitt se caracterizaba por anormalidades del cromosoma 14, que luego se demostró que era el resultado de translocaciones que involucraban a los cromosomas 14 y 8. Hay dos translocaciones de variantes menos comunes; los tres alteran la expresión del oncogén MYC en el cromosoma 8, colocándolo bajo el control transcripcional de un locus de inmunoglobulina. Las translocaciones de MYC también se encuentran en las formas de Linfoma de Burkitt negativas para EBV que ocurren esporádicamente en todo el mundo, y debido a que se requieren para mantener la alta tasa de proliferación característica de LB, las anormalidades de MYC ahora se consideran el sello distintivo del Linfoma de Burkitt [16]. Con estudios posteriores, se mostró evidencia de que el VEB podría contribuir con una función antiapoptótica que contrarresta la apoptosis inducia por MYC[27].

Aunque la mayoría de los linfomas de Burkitt expresan una forma de latencia de tipo I restringida a la expresión de proteínas de EBNA1, un grupo de

investigadores demostraron que algunos expresan genes adicionales, incluidos EBNA3A, EBNA3B, EBNA3C y EBNA-LP, junto con una deleción en EBNA2 que suprime el programa de latencia III completo. Estos a menudo se denominan Linfoma de Burkitt restringido a Wp porque la expresión de los genes de latencia está dirigida por el promotor Wp, más que por el promotor Qp que solo expresa EBNA1. Las líneas celulares de Linfoma de Burkitt restringidas a Wp son menos sensibles a la apoptosis, un efecto atribuido a la regulación negativa de la molécula pro-apoptótica BIM (también conocida como BCL2L11) por EBNA3A y EBNA3C[28].

2.4.3 Linfoma de Hodgkin.

Como se ha descrito anteriormente, el LH muestra una distribución de edad bimodal en los países desarrollados: el primer pico ocurre entre las edades de 15 y 34 años, y el segundo a los mayores de 50 años. En contraste, en los países en desarrollo, el pico de adultos jóvenes es menos notorio y las tasas de frecuencia en la población pediátrica es más altas. Se ha sugerido que esto podría explicarse debido a una exposición tardía a un agente infeccioso común en países desarrollados, contrario a lo esperado en aquellos en vías de desarrollo. En 1974, dos estudios sugirieron que el VEB podría ser este agente infeccioso, ambos informaron un riesgo significativamente mayor de LH en individuos con antecedentes previos de mononucleosis infecciosa. En 1985, Sibrand Poppema proporcionó la primera evidencia de la participación del VEB en el LH cuando detectó la proteína EBNA en las células de Reed-Sternberg en un paciente con la enfermedad. Posteriormente, no fue hasta 1990 cuando Richard Ambinder usó la hibridación in situ para detectar la expresión de los EBER en células neoplásicas[29].

Se ha estipulado que las células neoplásicas de Reed-Sternberg derivan de las células B del centro germinal que deben haber escapado de la apoptosis, que de otro modo habría sido su destino normal. Dos pruebas sugieren que el VEB puede proporcionar esta función antiapoptótica: las mutaciones de inmunoglobulina se encuentran casi exclusivamente en pacientes con VEB positivo, y el VEB puede inmortalizar eficientemente las células B del centro germinal. Se cree que LMP1 y LMP2A, que se expresan en células Reed-Sternberg positivas para VEB, proporcionan estas señales antiapoptóticas al imitar las funciones del receptor CD40 y BCR, respectivamente. Por lo tanto, el mecanismo de protección en LH es distinto del observado en el Linfoma de Burkitt, probablemente reflejando los diferentes estímulos apoptósicos que deben superarse en cada tumor[30].

En la búsqueda de VEB en los casos de LH, contrario a lo esperado, se demostró que en países desarrollados, el VEB está presente principalmente en una variante histológica de LH, el LHC de celularidad mixta que ocurre principalmente en niños y adultos mayores, y se encuentra con menos frecuencia en el LHC esclerosis nodular, que constituye la mayor parte del pico del adulto joven. Sin embargo, una pequeña fracción de los adultos jóvenes con la enfermedad son positivos para VEB y algunos están precedidos por mononucleosis infecciosa. Ahora es sabe que un diagnóstico previo de

mononucleosis infecciosa está asociado con un mayor riesgo de desarrollar LH positivo para VEB.[31]

Los estudios genéticos también muestran que diferentes alelos del gen del antígeno leucocitario humano-A (HLA-A) están asociados con susceptibilidad tanto a LH positivo como a VEB, en particular, las personas que poseen la variante HLA-A*01 tienen un mayor riesgo mononucleosis infecciosa y LH positivo para VEB, y aquellos con la variante HLA-A*02 tienen un menor riesgo de ambas afecciones.[32]

2.4.4 Enfermedad linfoproliferativa del trasplante.

Aunque se sabía que los pacientes con diversas deficiencias de inmunidad tanto humoral o la mediada por células tenían un mayor riesgo de linfoma, no fue sino hasta finales de la década de 1960 que se demostró la importancia de la vigilancia inmunológica para prevenir el desarrollo del linfoma, cuando fueron publicados varios informes de linfoma surgido en pacientes receptores de aloinjerto renal inmunodeprimidos para prevenir el rechazo del injerto.[16]

Los primeros indicios de que el VEB podría estar involucrado en el desarrollo de linfomas posteriores al trasplante provienen de un informe en 1980, donde se identificaron títulos elevados de anticuerpos contra el antígeno de la cápside viral (VCA) del VEB en pacientes trasplantados tratados con ciclosporina. Más tarde ese mismo año, Dorothy Crawford identificó la proteína EBNA en los tejidos de linfoma postrasplante. Este informe fue seguido rápidamente por otros investigadores que documentaron el VEB en los linfomas que surgen en otros pacientes receptores de trasplante de órganos sólidos y en pacientes con trasplante de médula ósea.[16]

La mayoría de los linfomas en pacientes receptores de trasplante de médula ósea son de origen donante. Además de estas formas de linfoma postrasplante de inicio temprano, que ocurren dentro de las semanas o meses posteriores al trasplante y se asocian con una inmunosupresión intensa, tumores similares, no todos los cuales son positivos para el VEB, ocurren varios años o más después del trasplante de órganos sólidos en pacientes en tratamiento inmunosupresor. En conjunto, el término de enfermedad linfoproliferativa postrasplante (ELPPT) se ha utilizado para describir este grupo heterogéneo de enfermedades.[33]

Muchos casos de ELPPT de inicio temprano son oligoclonales y se consideran como consecuencia de células B infectadas con VEB en expansión, mientras que otros evolucionan a linfomas monoclonales, comúnmente a linfomas B difusos de células grandes. La mayoría de los ELPPT muestran un patrón de latencia de virus en el que se expresan las proteínas EBNA2 y LMP1. Los miembros de la familia EBNA3, que son altamente inmunogénicos, también se expresan. En estos casos, el programa de transformación de crecimiento de virus continúa sin control; sin embargo, muchos de estos tumores siguen siendo sensibles al control de los linfocitos T específicos de VEB.[16]

Las primeras terapias para ELPPT se basaron en la cirugía con radioterapia, quimioterapia y, en algunos casos, tratamiento con medicamentos antivirales, pero la mortalidad era alta. Thomas Starzl y sus colegas fueron los primeros en evidenciar que la interrupción o incluso la reducción del tratamiento inmunosupresor causaban la regresión de las lesiones, a menudo sin el rechazo posterior de los injertos. Una mejor comprensión de la inmunidad al VEB ha llevado al desarrollo de nuevas medidas terapéuticas ante ELPPT y otros tumores relacionados con VEB. Este enfoque, iniciado por Cliona Rooney, es especialmente exitoso contra los linfomas positivos para EBV que expresan el programa de latencia III.[34]

2.4.5 Neoplasias de células NK y células T asociadas al virus de Epstein Barr.

Aunque originalmente se pensó que el VEB solo podía infectar linfocitos del linaje de células B, en 1988, James Jones y sus colegas encontraron genomas de VEB en las células T CD4+ de tres pacientes con linfoma de células T. Posteriormente, se encontró VEB en las células T CD4 + de un niño con infección crónica activa por VEB, una enfermedad potencialmente mortal caracterizada por mononucleosis infecciosa aguda persistente y progresiva. Dos años más tarde, se descubrió que el linfoma de células T/ NK extraganglionar, una forma agresiva de linfoma que expresa algunos marcadores de linfocitos T y que generalmente es de origen de células NK, también es positivo para VEB. Ahora se sabe que la infección crónica activa por VEB, la linfohistiocitosis hemofagocítica y el linfoma de células T/NK representan un espectro de enfermedad que a menudo se caracteriza por la infección por VEB de células T o NK. [16]

Los linfomas de células T/NK son más comunes en poblaciones asiáticas y países de Latinoamérica con alta población amerindia, expresan un patrón de latencia viral II con expresión variable de LMP1. En una de las publicaciones más recientes demuestra que las cepas de VEB tipo 2 infectan preferentemente las células T primarias in vitro, lo que resulta en la expresión de genes latentes y conduce a la activación y proliferación de las células T, con alteración de los perfiles de citocinas. Estas observaciones preliminares son consistentes con los datos que muestran que LMP1 contribuye a la producción excesiva de citocinas pro-inflamatorias características de los linfomas de células T/NK.[35]

3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Una de las principales causas de morbimortalidad en niños y adolescentes alrededor del mundo es el cáncer. Los linfomas son la segunda causa de cáncer infantil en América Latina, ocupando el 10% de las neoplasias en la población pediátrica, con relación hombre: mujer de 3:1, además, con una incidencia de 1 por cada 100,000 habitantes por año en menores de 15 años y 3.6 casos por cada millón. A pesar de que durante mucho tiempo se consideró las enfermedades de los pacientes pediátricos tenían similares características con su contraparte en adultos, y que por tanto podían tener un tratamiento, seguimiento y pronóstico parecido, se ha demostrado que tienen vías patogénicas distintas, así como guías de tratamiento que difieren completamente a la de pacientes adultos. Así, las neoplasias en las primeras dos décadas de la vida, y específicamente las hemato-linfoides como los linfomas, tienen una distribución epidemiológica muy especial, sin embargo, gran parte de las guías de tratamiento y pronóstico que se toman en cuenta en la población mexicana son con base en literatura mundial/ anglosajona, característica que puede ser distinta a la nuestra, ya que existen múltiples factores ambientales, genéticos, culturales y sociales aún desconocidos que pueden ser importantes para el desarrollo de la enfermedad y por tanto pueden ser base para personalizar la terapéutica médica en dichos pacientes.

4.- PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

- Principal:
  - ¿Describir la frecuencia de los linfomas diagnosticado en biopsias en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo comprendido del 2015 al 2019?

- Secundarias:
  - ¿Cuáles son los subgrupos de linfomas más frecuentes en la población pediátrica en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo comprendido del 2015 al 2019?
  - ¿En qué el grupo etario se presenta con más frecuencia los linfomas?
  - ¿Cuál es la frecuencia de infiltración a órganos de alto riesgo como una variable para determinar el comportamiento clínico de los linfomas?

5.- JUSTIFICACIÓN.

A pesar de que existen publicaciones a nivel mundial sobre las frecuencias de los linfomas en la población pediátricas, así como sus características clínico patológicas, en México no existen estudios donde se detalle la frecuencia de estos, ni la asociación entre estos y su comportamiento clínico. El presente estudio descriptivo tiene como propósito ser una base para siguientes proyectos de investigación los cuales tienen como principal objetivo determinar la relación que existe entre los linfomas pediátricos y la infección por el virus de Epstein Barr.

6. HIPÓTESIS

La frecuencia de los linfomas en la población pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez, será igual al reportado en la literatura mundial.

7. OBJETIVOS

7.1 Objetivo general

Determinar la frecuencia de los distintos tipos de linfomas pediátricos, diagnosticados en el periodo comprendido del 2015 al 2019 en el HIMFG

7.2 Objetivos específicos

- Realizar un análisis clínico-morfológico de los linfomas pediátricos diagnosticados en el periodo comprendido del 2015 al 2019
- Describir las características demográficas de los linfomas diagnosticados en el periodo comprendido del 2015 al 2019
- Analizar el comportamiento clínicos de los linfomas con base en la asociación de infiltración a órganos de alto riesgo (médula ósea, hígado y bazo).

8. METODOLOGÍA

8.1 Tipo y diseño de estudio

Estudio transversal, descriptivo, retrospectivo, analítico y comparativo

8.2 Tamaño muestreal

Muestra no probabilística por conveniencia

8.3 Universo de trabajo

Todos los casos con diagnóstico de linfoma, sin distinción de género y edad, en el periodo comprendido del 2015 al 2019 en el archivo de patología quirúrgica del departamento de Patología clínica y Experimental del Hospital Infantil de México.

8.3.1 Criterios de inclusión

Todos los casos con diagnóstico histopatológico confirmatorio de linfoma del departamento de Patología clínica y Experimental del Hospital Infantil de México que cumplan con la siguiente información clínica:

- Información clínica que incluya género y edad del paciente
- Biopsia de médula ósea como parte del protocolo para estadificación clínica
- Cualquier otra biopsia que tenga como objetivo evaluar la infiltración del sitio anatómico como parte del protocolo para la estadificación clínica

8.3.2 Criterios de exclusión

Se excluirán todos aquellos casos diagnosticados como linfoma/leucemia linfoblástica (B y T) ya que para poder realizar un diagnóstico únicamente de "Linfoma" es necesaria la correlación con los aspirados de médula ósea (AMO) y /o sangre periférica, información que no siempre se proporciona al patólogo, además, se considera que gran parte de estos casos debutan como una fase leucémica.

8.3.3 Criterios de eliminación

Ninguno

8.4 Variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Edad	Tiempo cronológico de vida cumplido desde el momento de su nacimiento	Recién nacido: Primeros 28 días de vida extrauterina. Lactante: de 28 días a 1 año 11 meses. Preescolar: de dos años a cuatro años. Escolar de cinco años a nueve años. Adolescente de diez a diecinueve años	Cuantitativa ordinal	Recién nacido Lactante Preescolar Escolar Adolescente
Género	Condición de un organismo que distingue entre masculino y femenino	Femenino: Género gramatical, propio de la mujer. Masculino: Género gramatical, propio del hombre.	Cualitativa nominal	Femenino masculino
Tipo del linfoma	Clasificación en los linfomas con relación a sus características morfológicas	De acuerdo a la clasificación de las Organización Mundial de la Salud en el que se agrupan como Linfomas de células B maduras, Linfomas de células T maduras y Linfoma de Hodgkin	Cualitativa nominal	Linfoma de células B maduras Linfomas de células T maduras Linfoma de Hodgkin

Infiltración	En la estadificación clínico-patológica de las neoplasias, incluidos los linfomas, la demostración de infiltración / metástasis confiere un peor pronóstico a la enfermedad	Sitio anatómico en el que se demuestra infiltración por la neoplasia, sin importar patrón morfológico de infiltración	Cualitativa dicotómica	Si / No

8.5 Materiales

Libretas de archivo de reportes de biopsias quirúrgicas del departamento de Patología Clínica y Experimental del Hospital Infantil de México Federico Gómez
Laminillas teñidas con hematoxilina y eosina con tinciones auxiliares de inmunohistoquímica del archivo de laminillas del departamento de Patología Clínica y Experimental del Hospital Infantil de México Federico Gómez

8.6 Métodos

Del archivo de reportes de las biopsias quirúrgicas del departamento de Patología Clínica y Experimental del Hospital Infantil de México Federico Gómez se obtendrán todos aquellos casos con diagnóstico histopatológico confirmatorio de linfoma. Una vez recolectado todos los casos con sus variables, se agruparán en los tres grupos generales de acuerdo al fascículo más actualizado de la clasificación de tumores de tejidos hematopoyéticos y linfoides de la Organización Mundial de la Salud (OMS), con año 2017 (ver anexo), los cuales son: Linfoma de células B maduras, Linfomas de células T maduras y Linfoma de Hodgkin; en el primer grupo incluyen el Linfoma de Burkitt, el linfoma B difuso de células grandes, linfomas B no clasificables; en el segundo grupo se encuentran los linfomas anaplásicos de células grandes (ALK positivo y ALK negativo), alergia severa a la picadura del mosquito, Linfoma extraganglionar T/NK tipo nasal, linfoma T hepato-esplénico, micosis fungoide, enfermedad linfoproliferativa variedad Hidroa. Además, con base en el protocolo para estadificar clínicamente a los linfomas pediátricos, se realizará una búsqueda intencionada de biopsias de médula ósea, hígado/bazo u algún otro sitio anatómico con el fin de identificar aquellos casos en lo que se demostró infiltración neoplásica.

Para el análisis clínico-patológico, con base en la información clínica recabada, se agruparán según género (masculino-femenino) y edad, para ésta última se agruparan de acuerdo a los grupos de edad establecidos en la Norma Oficial

Mexicana NOM-008-SSA2-1993 en el cual se contemplan de la siguiente manera: primeros 28 días de vida extrauterina como recién nacido, de 28 días a 1 año 11 meses como lactante, de dos años a cuatro años como preescolar, de cinco años a nueve años como escolar y de diez a diecinueve años como adolescente.

Para poder establecer indirectamente el comportamiento clínico de cada uno de los linfomas, se realizará una correlación con las biopsias de médula ósea, hígado, bazo u algún otro órgano/sistema anatómico que se realiza como parte del protocolo clínico para la estadificación de la enfermedad.

8.7 Análisis

Se realizará una base de datos en Excel tomando en cuenta cada una de las variables. Para el análisis de frecuencias y porcentajes se utilizará estadística descriptiva; además, con el empleo del programa estadístico-informático SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences) y* con pruebas no paramétricas (Chi cuadrada), se asociaran las diferentes variables.

9.- RESULTADOS

De los cinco años revisados en el archivo de patología quirúrgica del departamento de Patología clínica y Experimental del Hospital Infantil de México se encontraron 129 casos con diagnóstico confirmatorio de linfoma entre un total de 12,243 especímenes quirúrgicos registrados, correspondiendo el 1.05%.

Tabla I.- RELACIÓN POR GÉNERO

		Frecuencia	%
Género	Femenino	48	37,2
	Masculino	81	62,8
	Total	**129**	**100,0**

De los 129 casos diagnosticados como linfoma, 62.8% correspondió al género masculino y 37.2 % al femenino.

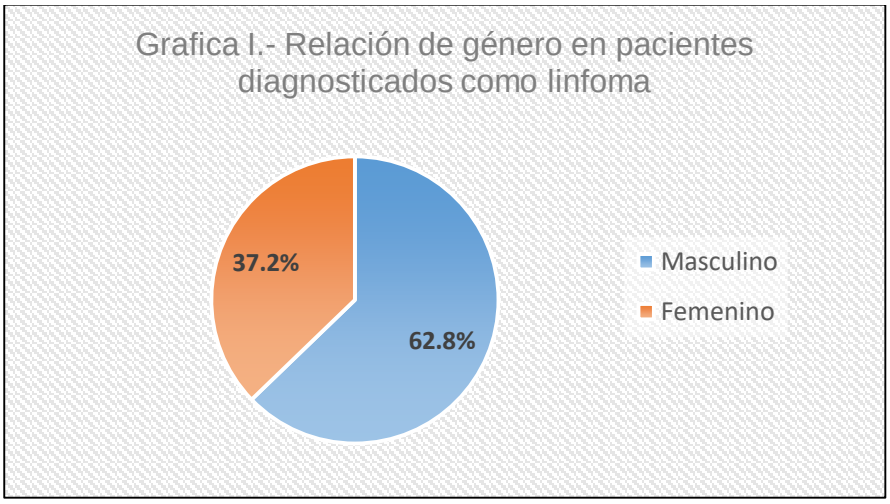
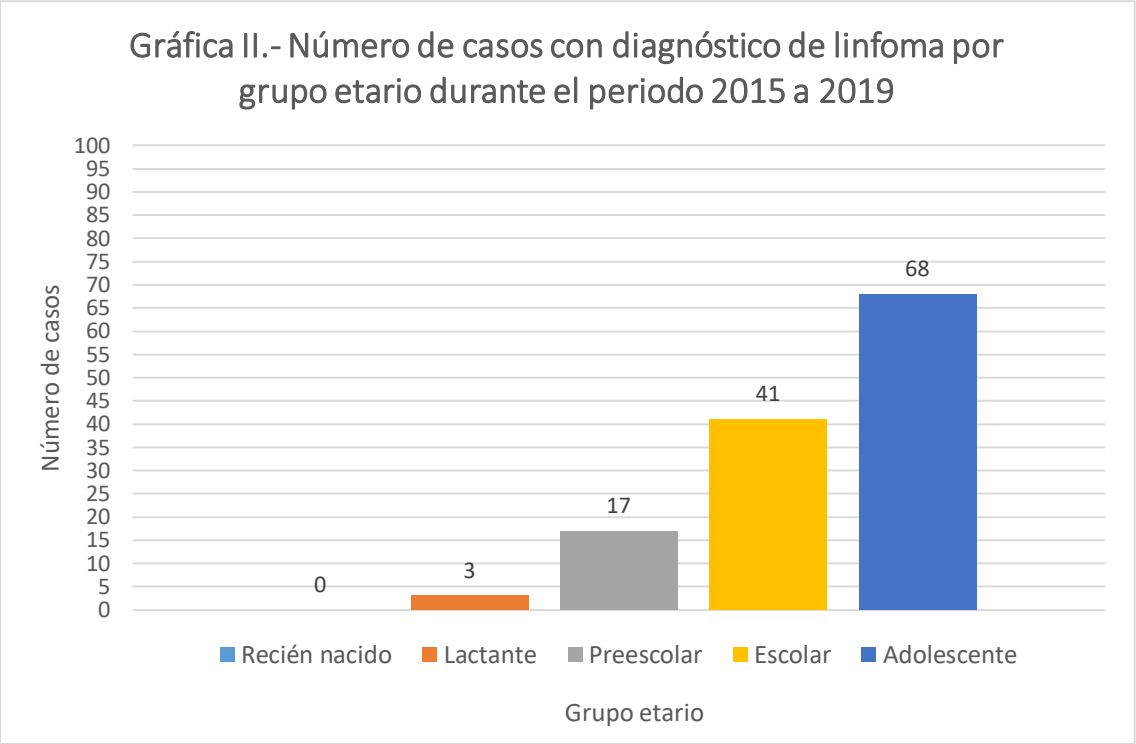
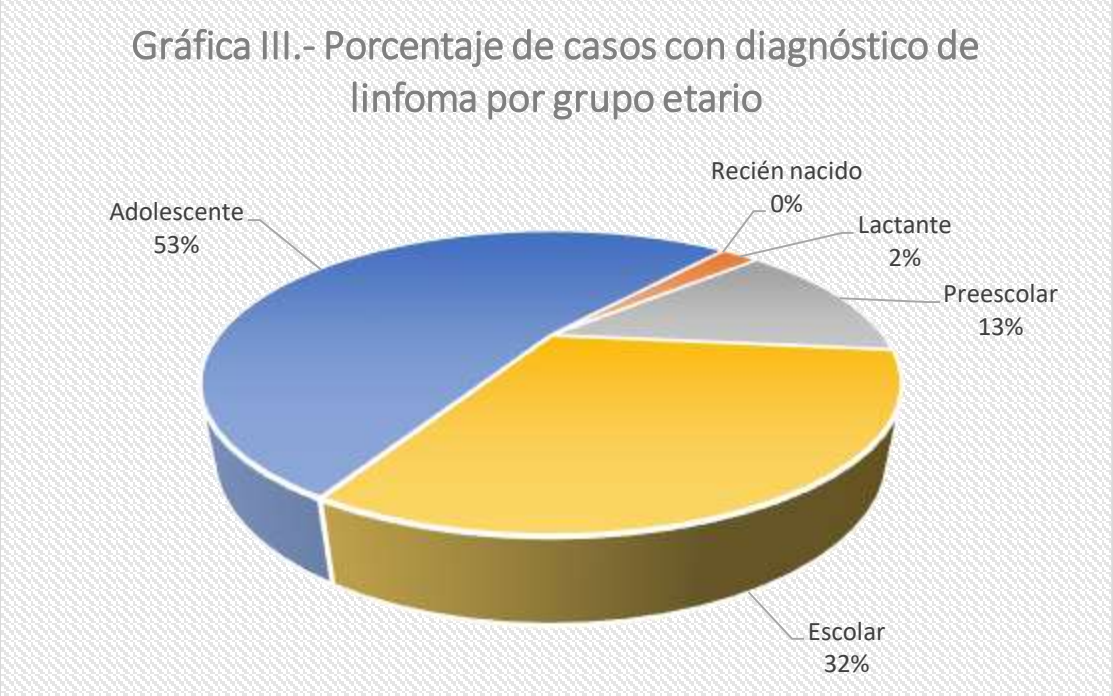


Tabla II.- Frecuencias por grupo etario

		Frecuencia	%
Gpo. etario	Adolescente	68	52,7
	Escolar	41	31,8
	Preescolar	17	13,2
	Lactante	3	2,3
	Recién nacido	0	0
	Total	**129**	**100,0**

De los cinco grupo etarios, los adolescentes ocuparon el primero lugar con 52.7%, seguidos por escolares (31.8%), preescolares (13.2%), lactante (2.3%) y recién nacidos (0 casos).


Gráfica II.- Número de casos con diagnóstico de linfoma por grupo etario durante el periodo 2015 a 2019
Número de casos
100
95
90
85
80
75
70
65
60
55
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
0
3
17
41
68
Recién nacido
Lactante
Preescolar
Escolar
Adolescente
Grupo etario


Gráfica III.- Porcentaje de casos con diagnóstico de linfoma por grupo etario
Recién nacido
0%
Lactante
2%
Preescolar
13%
Escolar
32%
Adolescente
53%

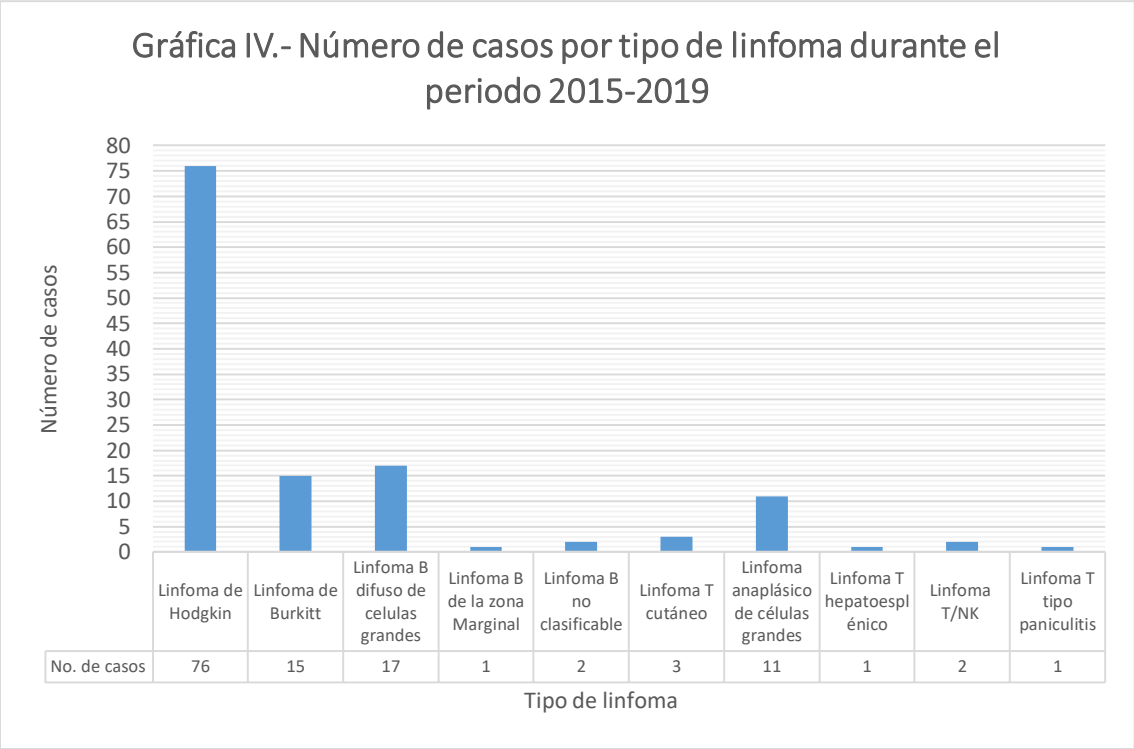


Tabla III.- Frecuencias por linfoma

		Frecuencia	Porcentaje
Tipo de linfoma	LACG	11	8,5
	LB	15	11,6
	LBDCG	17	13,2
	LBNC	2	1,6
	LHCCM	24	18,6
	LHCDL	1	,8
	LHCEN	43	33,3
	LHCRL	7	5,4
	LHPNL	1	,8
	LT/NK	2	1,6
	LTC	3	2,3
	LTHE	1	,8
	LTTP	1	,8
	MALT	1	,8
	Total	**129**	**100,0**

*Linfoma anaplásico de células grandes (LACG), Linfoma de Burkitt (LB), Linfoma B difuso de células grandes (LBDCG), Linfoma B no clasificable (LBNC), Linfoma de Hodgkin Clásico de Celularidad Mixta (LHCCM), Linfoma de Hodgkin Clásico Depleción Linfocítica (LHCDL), Linfoma de Hodgkin Clásico Esclerosis Nodular (LHCEN), Linfoma de Hodgkin Clásico Rico en Linfocitos (LHCRL), Linfoma de Hodgkin Predominio Nodular Linfocítico (LHPNL), Linfoma de células T / NK (LT/NK), Linfoma T cutáneo (LTC), Linfoma T Hepato-esplénico (LTHE), Linfoma T tipo Paniculitis (LTTP), Linfoma del tejido linfoide asociado a mucosas (MALT).

Los cuatro linfoma más frecuentes son los Linfomas de Hodgkin clásico esclerosis nodular (33,3%) los linfomas de Hodgkin clásico celularidad mixta (18.6%), linfomas B difusos de células grandes (13.2%) y el linfoma de Burkitt (11.6%).

Tabla IV.- Relación del género por grupo de linfoma

			Diagnóstico			
			B	**LH**	**T**	Total
Género	F	Número de casos	16	24	8	48
		% dentro del género	33,3%	50,0%	16,7%	100,0%
		% dentro del diagnóstico	45,7%	31,6%	44,4%	37,2%
		% del Total	12,4%	18,6%	6,2%	37,2%
	M	Número de casos	19	52	10	81
		% dentro del género	23,5%	64,2%	12,3%	100,0%
		% dentro del diagnóstico	54,3%	68,4%	55,6%	62,8%
		% del Total	14,7%	40,3%	7,8%	62,8%
Total		Número de casos	35	76	18	129
		% dentro del Género	27,1%	58,9%	14,0%	100,0%
		% dentro del diagnóstico	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
		% del Total	27,1%	58,9%	14,0%	100,0%

B (Linfomas de células B maduras), LH (Linfomas de Hodgkin); T (linfomas e células T maduras); F (Femenino); M (Masculino)

Del todos de los linfomas, el 58.9% corresponde a linfoma de Hodgkin, seguido por los linfomas de células B maduras (27,1%) y finalmente los linfomas de células T maduras (14%). En relación con el género, en el sexo femenino, la mitad (50.0%) corresponde a los Linfomas de Hodgkin, seguido por los linfomas de células B maduras (33,33%), en el sexo masculino los Linfoma de Hodgkin ocupan el 64,2% y los linfomas de células B maduras el 23,5%.

Tabla V.- Relación del grupo etario por grupo de linfoma

			Diagnóstico			
			B	**LH**	**T**	Total
Gpo. Etario	Adolescente	Número de casos	19	40	9	68
		% dentro del grupo etario	27,9%	58,8%	13,2%	100,0%
		% dentro del diagnóstico	54,3%	52,6%	50,0%	52,7%
		% del Total	14,7%	31,0%	7,0%	52,7%
	Escolar	Número de casos	8	28	5	41
		% dentro del grupo etario	19,5%	68,3%	12,2%	100,0%
		% dentro del diagnóstico	22,9%	36,8%	27,8%	31,8%
		% del Total	6,2%	21,7%	3,9%	31,8%
	Preescolar	Número de casos	8	7	2	17
		% dentro del grupo etario	47,1%	41,2%	11,8%	100,0%
		% dentro del Diagnóstico	22,9%	9,2%	11,1%	13,2%
		% del Total	6,2%	5,4%	1,6%	13,2%
	Lactante	Número de casos	0	1	2	3
		% dentro del grupo etario	,0%	33,3%	66,7%	100,0%
		% dentro del diagnóstico	,0%	1,3%	11,1%	2,3%
		% del Total	,0%	,8%	1,6%	2,3%
Total		Número de casos	35	76	18	129
		% dentro del grupo etario	27,1%	58,9%	14,0%	100,0%
		% dentro del diagnóstico	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
		% del Total	27,1%	58,9%	14,0%	100,0%

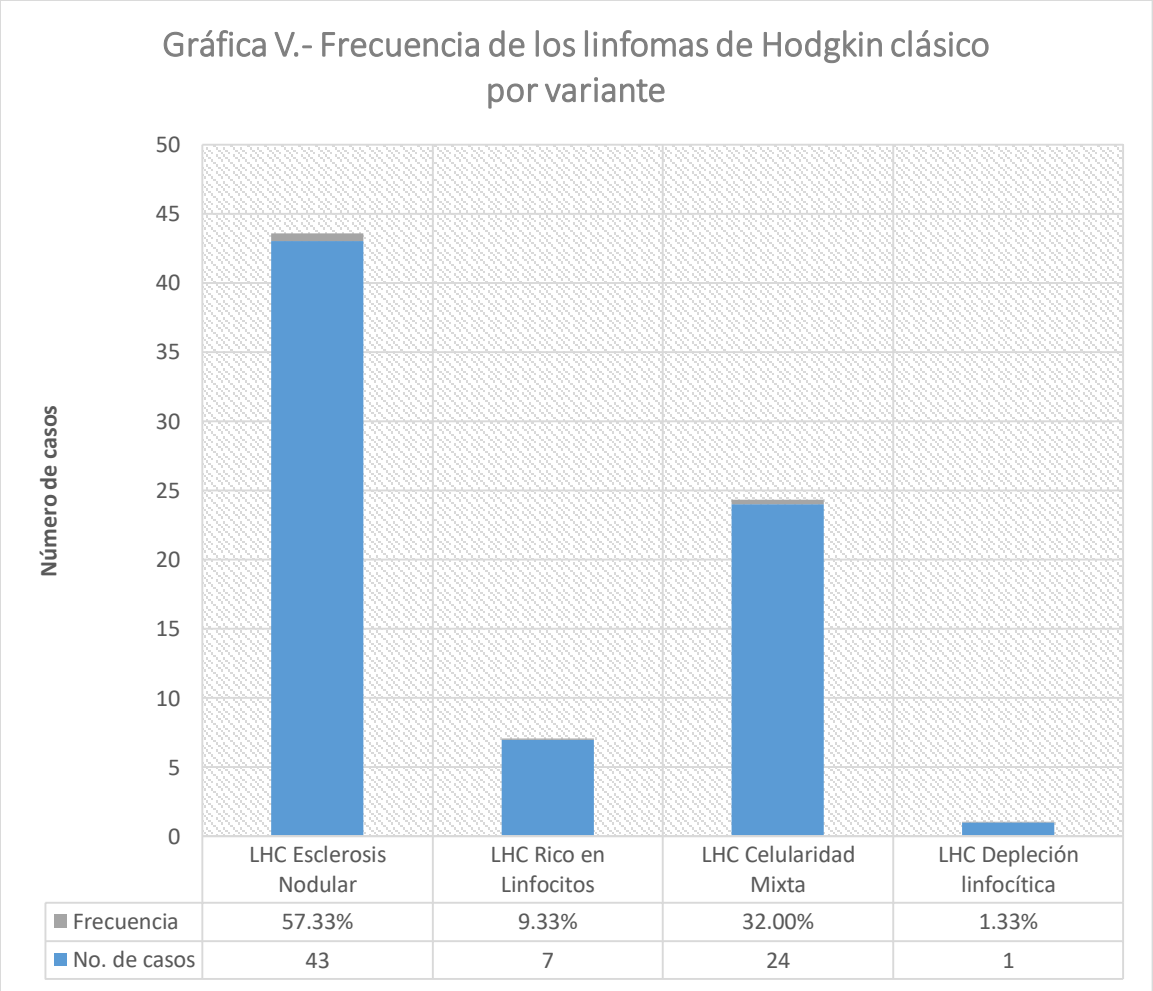
B (Linfomas de células B maduras), LH (Linfomas de Hodgkin); T (linfomas e células T maduras); F (Femenino); M (Masculino)

El linfoma más frecuente en los adolescentes y escolares fueron los Linfomas de Hodgkin con un 58.8% y 68.3% respectivamente, en los escolares fueron los Linfomas de células B maduras (47.1%) y en los escolares los linfomas de células T maduras (66.7%).

Tabla VI.- Frecuencias de los linfomas de Hodgkin clásicos y no clásico

	Total de linfoma de Hodgkin	**76**	**100,00%**
Linfomas de Hodgkin (LH)	Clásicos	75	98,68%
	No clásico	1	1,32%

El 96.68% de los linfomas de Hodgkin correspondieron a las formas clásicas, el restante 1,32% (1 caso) represento un linfoma de Hodgkin No clásico de Predominio Nodular Linfocítico.



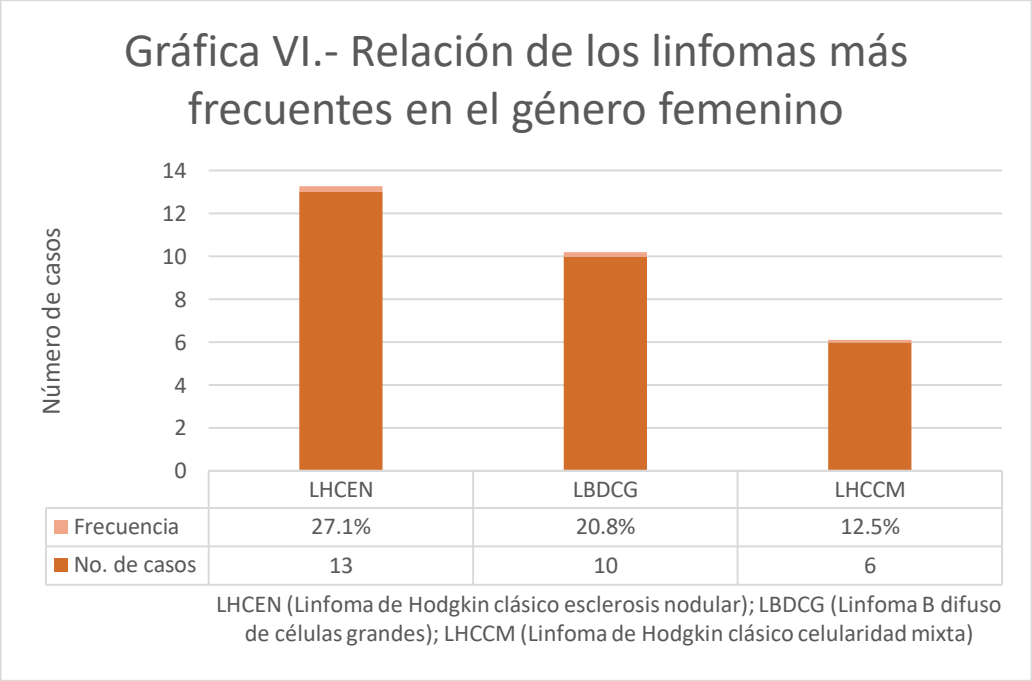
De los linfoma de Hodgkin clásicos (LHC), la variante más frecuente fue el LHC Esclerosis nodular en un 57.33%, seguido por el LHC Celularidad mixta con el 32%. La mediana de presentación es de 10 años en los LHCEN, de 9 años en los LHCCM y de 7 años en los LHCRL.

Tabla VII.- Relación de cada linfoma por género

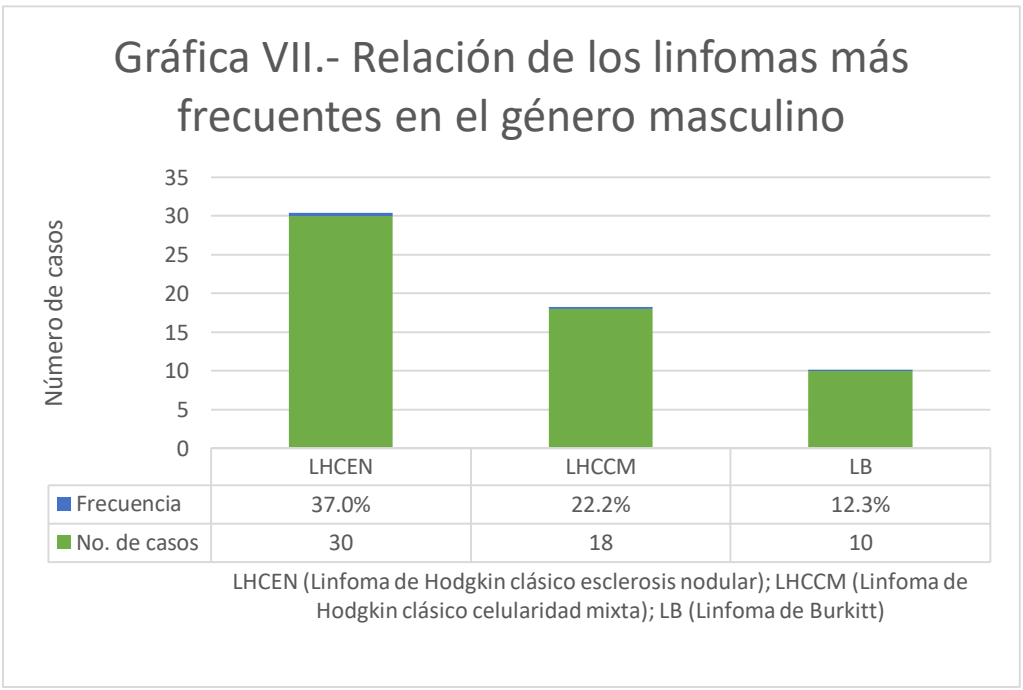
Género		Diagnóstico														Total
		LACG	**LB**	**LBDCG**	**LBNC**	**LHCCM**	**LHCDL**	**LHCEN**	**LHCRL**	**LHPNL**	**LT/NK**	**LTC**	**LTHE**	**LTTP**	**MALT**	
F	No. se casos	6	5	10	1	6	1	13	3	1	0	1	0	1	0	48
	% dentro del género	12,5%	10,4%	20,8%	2,1%	12,5%	2,1%	27,1%	6,3%	2,1%	0,0%	2,1%	0,0%	2,1%	0,0%	100,0%
	% dentro del diagnóstico	54,5%	33,3%	58,8%	50,0%	25,0%	100,0%	30,2%	42,9%	100,0%	0,0%	33,3%	0,0%	100,0%	0,0%	37,2%
	% del Total	4,7%	3,9%	7,8%	0,8%	4,7%	0,8%	10,1%	2,3%	0,8%	0,0%	0,8%	0,0%	0,8%	0,0%	37,2%
M	No. se casos	5	10	7	1	18	0	30	4	0	2	2	1	0	1	81
	% dentro del género	6,2%	12,3%	8,6%	1,2%	22,2%	0,0%	37,0%	4,9%	0,0%	2,5%	2,5%	1,2%	0,0%	1,2%	100,0%
	% dentro del diagnóstico	45,5%	66,7%	41,2%	50,0%	75,0%	0,0%	69,8%	57,1%	0,0%	100,0%	66,7%	100,0%	0,0%	100,0%	62,8%
	% del Total	3,9%	7,8%	5,4%	0,8%	14,0%	0,0%	23,3%	3,1%	0,0%	1,6%	1,6%	0,8%	0,0%	0,8%	62,8%
Total	No. se casos	11	15	17	2	24	1	43	7	1	2	3	1	1	1	129
	% dentro del género	8,5%	11,6%	13,2%	1,6%	18,6%	0,8%	33,3%	5,4%	0,8%	1,6%	2,3%	0,8%	0,8%	0,8%	100,0%
	% dentro del diagnóstico	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	% del Total	8,5%	11,6%	13,2%	1,6%	18,6%	0,8%	33,3%	5,4%	0,8%	1,6%	2,3%	0,8%	0,8%	0,8%	100,0%

*Linfoma anaplásico de células grandes (LACG), Linfoma de Burkitt (LB), Linfoma B difuso de células grandes (LBDCG), Linfoma B no clasificable (LBNC), Linfoma de Hodgkin Clásico de Celularidad Mixta (LHCCM), Linfoma de Hodgkin Clásico Depleción Linfocítica (LHCDL), Linfoma de Hodgkin Clásico Esclerosis Nodular (LHCEN), Linfoma de Hodgkin Clásico Rico en Linfocitos (LHCRL), Linfoma de Hodgkin Predominio Nodular Linfocítico (LHPNL), Linfoma de células T / NK (LT/NK), Linfoma T cutáneo (LTC), Linfoma T Hepato-esplénico (LTHE), Linfoma T tipo Paniculitis (LTTP), Linfoma del tejido linfoide asociado a mucosas (MALT).

En el género femenino, los tres linfomas más frecuentes con el LHC Esclerosis nodular (27.1%), el Linfoma B difuso de células grandes (20.8%) y el LHC celularidad mixta (12.5%); por otra parte, en el sexo masculino son el LHC Esclerosis Nodular (37.0%), el LHC Celularidad mixta (22.2%) y el Linfoma de Burkitt (12.3%).



El linfoma más frecuente en el sexo femenino es el linfoma de Hodgkin Clásico Esclerosis Nodular con un 27.1%



El linfoma más frecuente en el sexo masculino es el linfoma de Hodgkin Clásico esclerosis nodular con 30 casos observados, que corresponden al 37% de todos los linfomas por género.

Tabla VIII.- Relación de casos diagnosticado como LBDCG con el género

			LBDCG		
			No	**Si**	Total
Género	F	No. de casos	38	10	48
		% dentro del género	79,2%	20,8%	100,0%
		% de los LDCG	33,9%	58,8%	37,2%
		% del Total	29,5%	7,8%	37,2%
	M	No. de casos	74	7	81
		% dentro del género	91,4%	8,6%	100,0%
		% de los LDCG	66,1%	41,2%	62,8%
		% del Total	57,4%	5,4%	62,8%
Total		No. de casos	112	17	129
		% dentro del género	86,8%	13,2%	100,0%
		% de los LDCG	100,0%	100,0%	100,0%
		% del Total	86,8%	13,2%	100,0%

LBDCG (Linfoma B difuso de células grandes); F (Femenino); M (Masculino)

En la relación de los casos diagnosticados como LBDCG se encontró asociación significativa con el género femenino, donde se observó que en el 58.8% se diagnosticó en el sexo femenino, de casos positivos y de 34% de casos negativos en comparación con el grupo masculino en donde fue del 41.2% positivos pero una proporción mayor de casos negativos 66%.

Tabla IX.- Chi-Square Tests

	Value	**df**	**Asymp. Sig. (2-sided)**	**Exact Sig. (2-sided)**	**Exact Sig. (1-sided)**
Pearson Chi-Square	3,915[a]	1	,048		
Continuity Correction[b]	2,922	1	,087		
Likelihood Ratio	3,775	1	,052		
Fisher's Exact Test				,061	,045
N of Valid Cases	129				

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 6,33.
b. Computed only for a 2x2 table

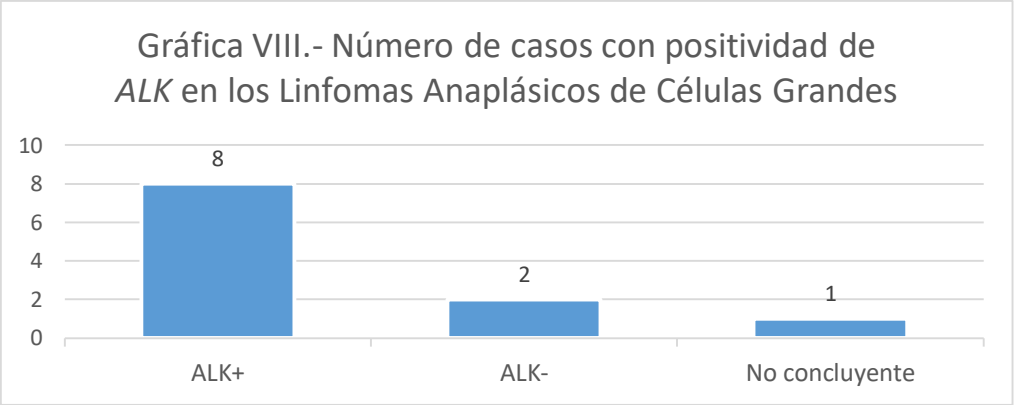
Con la relación de los casos de LBDCG con el género se obtiene una CHI cuadra de Pearson con un valor de 0.048, valor estadísticamente significativo en nuestra población

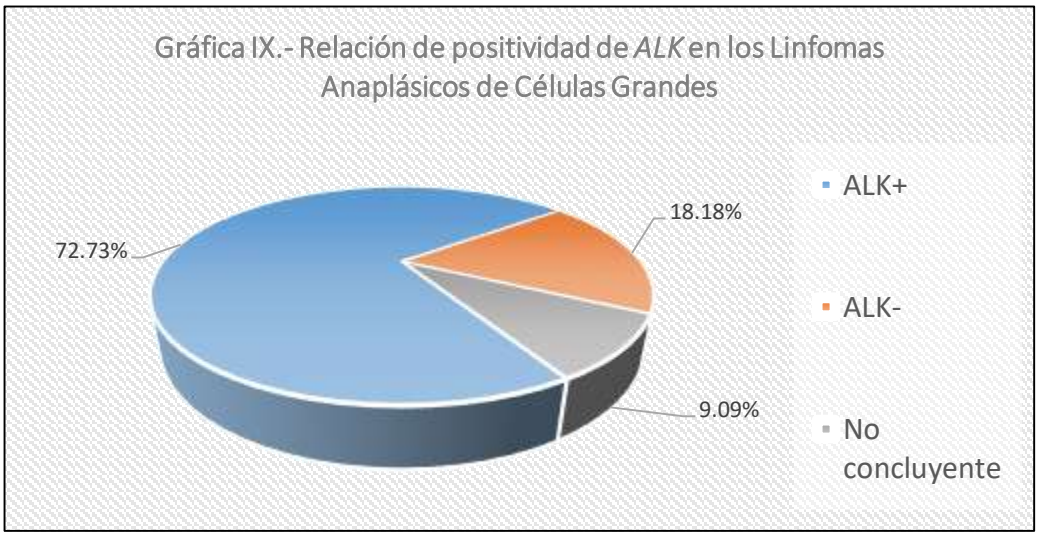
Tabla X.- Relación de casos diagnosticados como Linfoma Anaplásicos de Células Grandes (LACG) con el género

			LACG		Total
			No	**Si**	
Género	F	No. de casos	42	6	48
		% dentro del género	87,5%	12,5%	100,0%
		% de los LACG	35,6%	54,5%	37,2%
		% del Total	32,6%	4,7%	37,2%
	M	No. de casos	76	5	81
		% dentro del género	93,8%	6,2%	100,0%
		% de los LACG	64,4%	45,5%	62,8%
		% del Total	58,9%	3,9%	62,8%
Total		No. de casos	118	11	129
		% dentro del género	91,5%	8,5%	100,0%
		% de los LACG	100,0%	100,0%	100,0%
		% del Total	91,5%	8,5%	100,0%

LACG (Linfoma anaplásico de células grandes); F (Femenino); M (Masculino)

De los casos diagnosticados como LACG, 54.5 % se presentó en mujeres (4.7% de todos los linfomas) y en un 45.5% en hombres (3.9% de todos los linfomas).





De los 11 casos diagnosticados como LACG, 8 (72.3%) fueron ALK positivos, dos (18.18%) negativos y en 1 (9.09%) no fue concluyente.

Tabla XI.- Relación de casos diagnosticados como Linfoma de Burkitt (LB) con el género

			LB		Total
			No	**Si**	
Género	F	No. de casos	43	5	48
		% dentro del género	89,6%	10,4%	100,0%
		% de los LB	37,7%	33,3%	37,2%
		% del Total	33,3%	3,9%	37,2%
	M	No. de casos	71	10	81
		% dentro del género	87,7%	12,3%	100,0%
		% de los LB	62,3%	66,7%	62,8%
		% del Total	55,0%	7,8%	62,8%
Total		No. de casos	114	15	129
		% dentro del género	88,4%	11,6%	100,0%
		% de los LB	100,0%	100,0%	100,0%
		% del Total	88,4%	11,6%	100,0%

LB (Linfoma de Burkitt)); F (Femenino); M (Masculino)

De los 15 casos diagnosticados como linfoma de Burkitt, el 33.3% (5 casos) se presentaron en el género femenino mientras el restante (66.7% con 10 casos) correspondió al sexo masculino, con una relación de Mujer: Hombre de 1:2.

Gráfico X.- Frecuencias por género de los casos diagnosticados como Linfoma de Burkitt

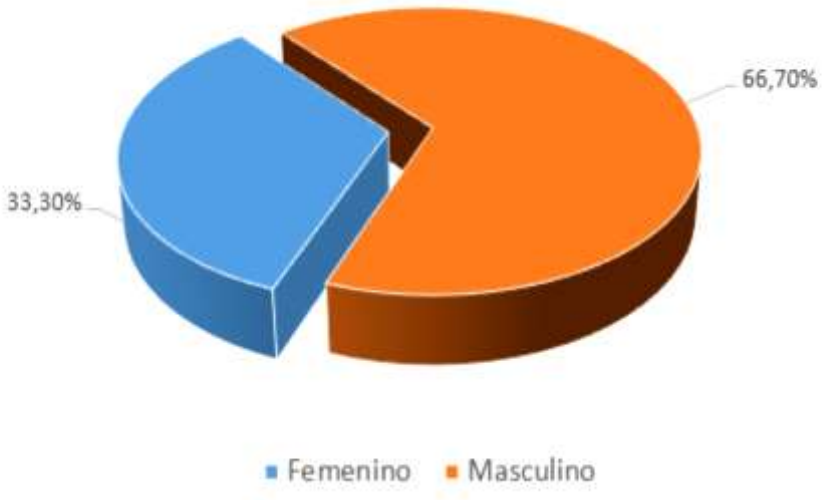
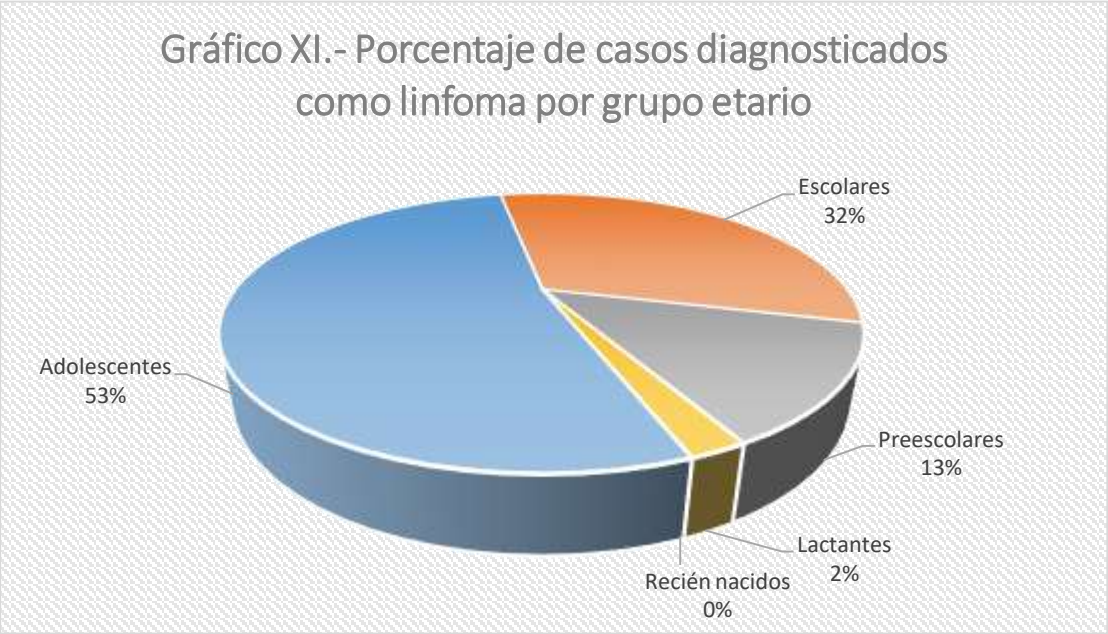


Tabla XII.- Relación del grupo etario por cada tipo de linfoma

		Diagnóstico														Total
		LACG	**LB**	**LBDCG**	**LBNC**	**LHCCM**	**LHCDL**	**LHCEN**	**LHCRL**	**LHPNL**	**LT/NK**	**LTC**	**LTHE**	**LTTP**	**MALT**	
Adolescente	No. de casos	4	7	11	1	11	1	24	3	1	2	1	1	1	0	68
	% dentro del grupo etario	5,9%	10,3%	16,2%	1,5%	16,2%	1,5%	35,3%	4,4%	1,5%	2,9%	1,5%	1,5%	1,5%	0,0%	100,0%
	% dentro del diagnóstico	36,4%	46,7%	64,7%	50,0%	45,8%	100,0%	55,8%	42,9%	100,0%	100,0%	33,3%	100,0%	100,0%	0,0%	52,7%
	% del Total	3,1%	5,4%	8,5%	0,8%	8,5%	0,8%	18,6%	2,3%	0,8%	1,6%	0,8%	0,8%	0,8%	0,0%	52,7%
Escolar	No. de casos	4	4	4	0	10	0	15	3	0	0	1	0	0	0	41
	% dentro del grupo etario	9,8%	9,8%	9,8%	0,0%	24,4%	0,0%	36,6%	7,3%	0,0%	0,0%	2,4%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	% dentro del diagnóstico	36,4%	26,7%	23,5%	0,0%	41,7%	0,0%	34,9%	42,9%	0,0%	0,0%	33,3%	0,0%	0,0%	0,0%	31,8%
	% del Total	3,1%	3,1%	3,1%	0,0%	7,8%	0,0%	11,6%	2,3%	0,0%	0,0%	0,8%	0,0%	0,0%	0,0%	31,8%
Preescolar	No. de casos	1	4	2	1	3	0	4	0	0	0	1	0	0	1	17
	% dentro del grupo etario	5,9%	23,5%	11,8%	5,9%	17,6%	0,0%	23,5%	0,0%	0,0%	0,0%	5,9%	0,0%	0,0%	5,9%	100,0%
	% dentro del diagnóstico	9,1%	26,7%	11,8%	50,0%	12,5%	0,0%	9,3%	0,0%	0,0%	0,0%	33,3%	0,0%	0,0%	100,0%	13,2%
	% del Total	0,8%	3,1%	1,6%	0,8%	2,3%	0,0%	3,1%	0,0%	0,0%	0,0%	0,8%	0,0%	0,0%	0,8%	13,2%
Lactante	No. de casos	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	3
	% dentro del grupo etario	66,7%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	33,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	% dentro del diagnóstico	18,2%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	14,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	2,3%
	% del Total	1,6%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,8%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	2,3%
Total	No. de casos	11	15	17	2	24	1	43	7	1	2	3	1	1	1	129
	% dentro del grupo etario	8,5%	11,6%	13,2%	1,6%	18,6%	0,8%	33,3%	5,4%	0,8%	1,6%	2,3%	0,8%	0,8%	0,8%	100,0%
	% dentro del diagnóstico	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	% del Total	8,5%	11,6%	13,2%	1,6%	18,6%	0,8%	33,3%	5,4%	0,8%	1,6%	2,3%	0,8%	0,8%	0,8%	100,0%

*Linfoma anaplásico de células grandes (LACG), Linfoma de Burkitt (LB), Linfoma B difuso de células grandes (LBDCG), Linfoma B no clasificable (LBNC), Linfoma de Hodgkin Clásico de Celularidad Mixta (LHCCM), Linfoma de Hodgkin Clásico Depleción Linfocítica (LHCDL), Linfoma de Hodgkin Clásico Esclerosis Nodular (LHCEN), Linfoma de Hodgkin Clásico Rico en Linfocitos (LHCRL), Linfoma de Hodgkin Predominio Nodular Linfocítico (LHPNL), Linfoma de células T / NK (LT/NK), Linfoma T cutáneo (LTC), Linfoma T Hepato-esplénico (LTHE), Linfoma T tipo Paniculitis (LTTP), Linfoma del tejido linfoide asociado a mucosas (MALT).

En los adolescente, escolares y preescolares el linfoma más frecuente fue el LHCEN con un 35.3%, 36.6% y 23.5% respectivamente. En los preescolares este lugar lo compartió con el linfoma de Burkitt (23.5%). En lactantes el LACG fue el linfoma más frecuente con (6.7%).



De todos los linfomas diagnosticados durante el periodo 2015 al 2019, el 52.7% corresponden a los adolescentes, seguidos de los escolares con 31.8%. No se encontró ningún caso en la población menor de 28 días de vida extrauterina.

Tabla XIII.- Principales tipos de linfoma por grupo etario

	Diagnóstico	No. de casos
Adolescentes	LHCEN	24
	LHCCM	11
	LBDCG	11
	LACG	4
Escolares	LHCEN	15
	LHCCM	10
	LBDCG	4
	LB	4
	LACG	4
Preescolares	LB	4
	LHCEN	4
	LHCCM	3
	LBDCG	2
Lactantes	LACG	2
	LHCRL	1

En os adolescentes y escolares el linfoma más frecuente es el LHCEN con 24 casos (35.3%) y 15 (36.6%) respectivamente.

Tabla XIV.- Frecuencias por sitio anatómico al inicio de la presentación clínica

		Frecuencia	%
Sitio anatómico	Cabeza y Cuello	6	5
	Ganglio Linfático	96	74
	Hígado-Bazo	1	1
	Mediastino	3	2
	Tubo digestivo	12	9
	Piel	6	45
	Sistema nervioso central	1	1
	Tejidos blandos / Hueso	3	2
	No especificado	1	1
	Total	**129**	**100,0**

Los ganglios linfáticos fueron el sitio anatómico de inicio de la enfermedad que con mayor frecuencia se vieron afectados con un 74.4%, seguidos por el tubo digestivo con un 9,3% y en tercer lugar la piel y sitios específicos de cabeza y cuello (mandíbula, senos paranasales) con un 4.7% cada uno.

Tabla XV.- Relación de tipo de linfoma por sitio de presentación clínica inicial

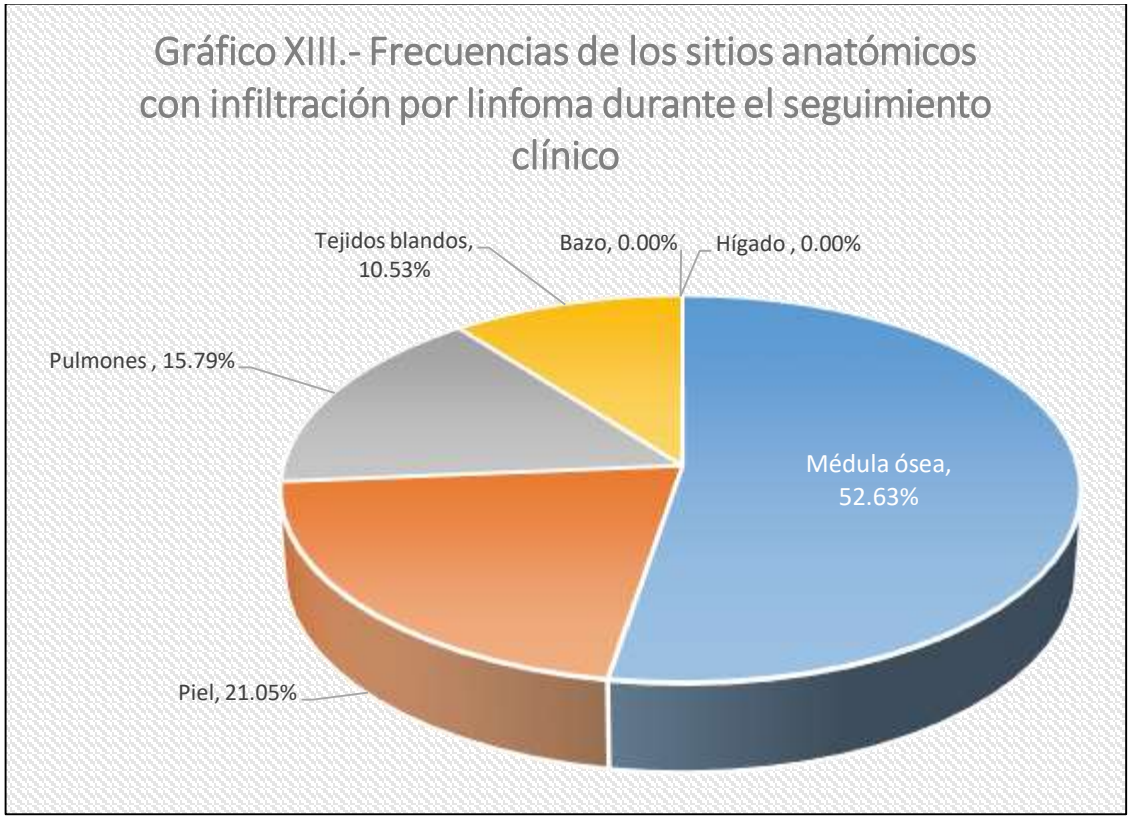
		Diagnóstico														Total
		LACG	**LB**	**LBDCG**	**LBNC**	**LHCCM**	**LHCDL**	**LHCEN**	**LHCRL**	**LHPNL**	**LT/NK**	**LTC**	**LTHE**	**LTTP**	**MALT**	
Cabeza y Cuello	No. de casos	0	1	3	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	6
	% de los sitios de Inicio	0,0%	16,7%	50,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	16,7%	0,0%	0,0%	0,0%	16,7%	100,0%
	% dentro del diagnóstico	0,0%	6,7%	17,6%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	50,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	4,7%
	% del Total	0,0%	0,8%	2,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,8%	0,0%	0,0%	0,0%	0,8%	4,7%
Ganglio Linfático	No. de casos	9	5	9	2	23	1	39	7	1	0	0	0	0	0	96
	% de los sitios de Inicio	9,4%	5,2%	9,4%	2,1%	24,0%	1,0%	40,6%	7,3%	1,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	% dentro del diagnóstico	81,8%	33,3%	52,9%	100,0%	95,8%	100,0%	90,7%	100,0%	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	74,4%
	% del Total	7,0%	3,9%	7,0%	1,6%	17,8%	0,8%	30,2%	5,4%	0,8%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	74,4%
Higado-Bazo	No. de casos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
	% de los sitios de Inicio	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	% dentro del diagnóstico	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	0,8%
	% del Total	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,8%	0,0%	0,0%	0,8%
Mediastino	No. de casos	0	0	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	3
	% de los sitios de Inicio	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	33,3%	0,0%	66,7%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	% dentro del diagnóstico	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	4,2%	0,0%	4,7%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	2,3%
	% del Total	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,8%	0,0%	1,6%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	2,3%
No Especificado	No. de casos	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	% de los sitios de Inicio	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	% dentro del diagnóstico	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	2,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,8%
	% del Total	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,8%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,8%
Piel	No. de casos	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	3	0	1	0	6
	% de los sitios de Inicio	0,0%	0,0%	33,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	50,0%	0,0%	16,7%	0,0%	100,0%
	% dentro del diagnóstico	0,0%	0,0%	11,8%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%	0,0%	4,7%
	% del Total	0,0%	0,0%	1,6%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	2,3%	0,0%	0,8%	0,0%	4,7%
SNC	No. de casos	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	% de los sitios de Inicio	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	% dentro del diagnóstico	9,1%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,8%
	% del Total	0,8%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,8%
Tejidos blandos / Hueso	No. de casos	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	3
	% de los sitios de Inicio	0,0%	33,3%	33,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	33,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	% dentro del diagnóstico	0,0%	6,7%	5,9%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	50,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	2,3%
	% del Total	0,0%	0,8%	0,8%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,8%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	2,3%
Tubo digestivo	No. de casos	1	8	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	12
	% de los sitios de Inicio	8,3%	66,7%	16,7%	0,0%	0,0%	0,0%	8,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	% dentro del diagnóstico	9,1%	53,3%	11,8%	0,0%	0,0%	0,0%	2,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	9,3%
	% del Total	0,8%	6,2%	1,6%	0,0%	0,0%	0,0%	0,8%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	9,3%
Total	No. de casos	11	15	17	2	24	1	43	7	1	2	3	1	1	1	129
	% de los sitios de Inicio	8,5%	11,6%	13,2%	1,6%	18,6%	0,8%	33,3%	5,4%	0,8%	1,6%	2,3%	0,8%	0,8%	0,8%	100,0%
	% dentro del diagnóstico	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	% del Total	8,5%	11,6%	13,2%	1,6%	18,6%	0,8%	33,3%	5,4%	0,8%	1,6%	2,3%	0,8%	0,8%	0,8%	100,0%

*Linfoma anaplásico de células grandes (LACG), Linfoma de Burkitt (LB), Linfoma B difuso de células grandes (LBDCG), Linfoma B no clasificable (LBNC), Linfoma de Hodgkin Clásico de Celularidad Mixta (LHCCM), Linfoma de Hodgkin Clásico Depleción Linfocítica (LHCDL), Linfoma de Hodgkin Clásico Esclerosis Nodular (LHCEN), Linfoma de Hodgkin Clásico Rico en Linfocitos (LHCRL), Linfoma de Hodgkin Predominio Nodular Linfocítico (LHPNL), Linfoma de células T / NK (LT/NK), Linfoma T cutáneo (LTC), Linfoma T Hepato-esplénico (LTHE), Linfoma T tipo Paniculitis (LTTP), Linfoma del tejido linfoide asociado a mucosas (MALT).

En cabeza y cuello el linfoma que con mayor frecuencia se presentó fue el LBDCG (50%), en ganglios linfáticos y mediastino el LHCEN (40.6% y 67% respectivamente, en piel el LTC (50%) SNC el LACG (100%), tejidos blandos y hueso lo compartieron el LB, LBDCG y LT/NK, cada uno con 33.3%, y en tubo digestivo fue el LB (66.7%).

Tabla XVI.- Número de casos y frecuencias de los sitios anatómicos de infiltración

	Médula ósea	Hígado	Bazo	Pulmones	Piel	Tejidos blandos	Total
No. de casos	10	0	0	3	4	2	**19**
%	52,63%	0,00%	0,00%	15,79%	21,05%	10,53%	**100,00%**



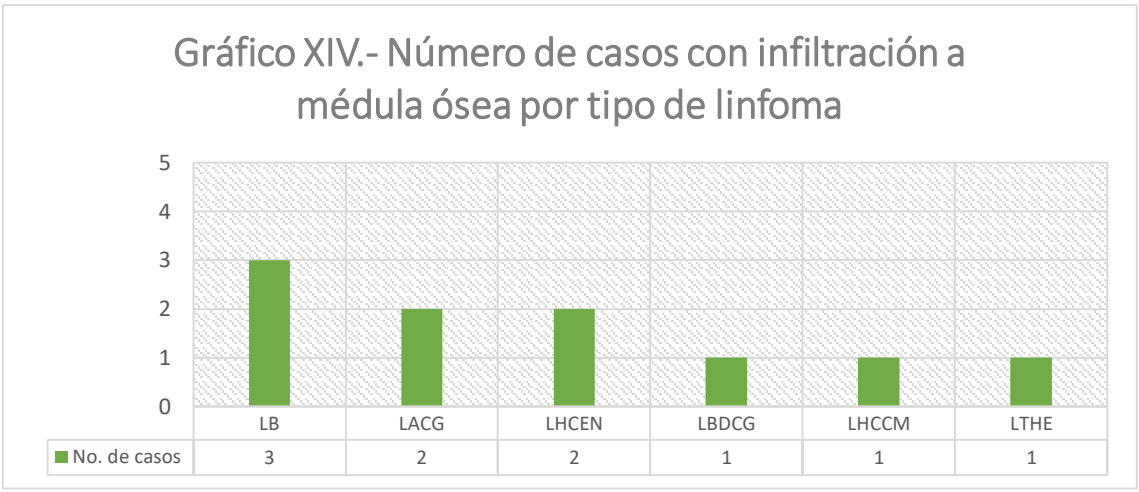
Los tres sitios anatómicos que con mayor frecuencia fueron infiltrados por los linfomas son la médula ósea (52.63%), Piel (21.63%) y los pulmones (15.79%).

Tabla XVII.- Frecuencias de infiltración a médula ósea piel y pulmón por tipo de linfoma

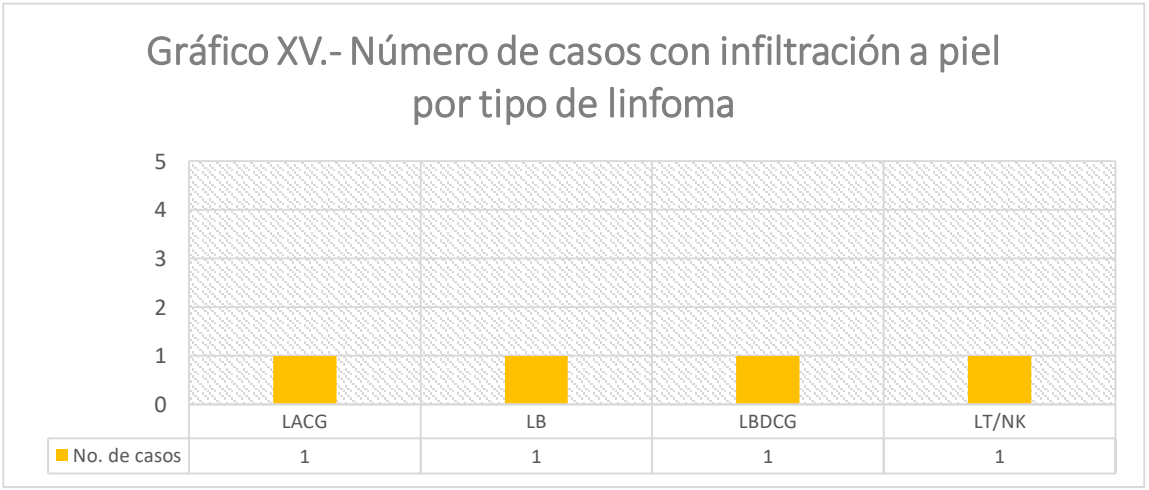
		Médula ósea			Piel			Pulmón		
		No	Si	Total	No	Si	Total	No	Si	Total
LACG	No. de casos	9	2	11	10	1	11	11	0	11
	% dentro del diagnóstico	81,80%	18,20%	100,00%	90,90%	9,10%	100,00%	100,00%	0,00%	100,00%
	% de la infiltración del órgano	7,60%	20,00%	8,50%	8,00%	25,00%	8,50%	8,70%	0,00%	8,50%
	% del Total	7,00%	1,60%	8,50%	7,80%	0,80%	8,50%	8,50%	0,00%	8,50%
LB	No. de casos	12	3	15	14	1	15	15	0	15
	% dentro del diagnóstico	80,00%	20,00%	100,00%	93,30%	6,70%	100,00%	100,00%	0,00%	100,00%
	% de la infiltración del órgano	10,10%	30,00%	11,60%	11,20%	25,00%	11,60%	11,90%	0,00%	11,60%
	% del Total	9,30%	2,30%	11,60%	10,90%	0,80%	11,60%	11,60%	0,00%	11,60%
LBDCG	No. de casos	16	1	17	16	1	17	16	1	17
	% dentro del diagnóstico	94,10%	5,90%	100,00%	94,10%	5,90%	100,00%	94,10%	5,90%	100,00%
	% de la infiltración del órgano	13,40%	10,00%	13,20%	12,80%	25,00%	13,20%	12,70%	33,30%	13,20%
	% del Total	12,40%	0,80%	13,20%	12,40%	0,80%	13,20%	12,40%	0,80%	13,20%
LBNC	No. de casos	2	0	2	2	0	2	2	0	2
	% dentro del diagnóstico	100,00%	0,00%	100,00%	100,00%	0,00%	100,00%	100,00%	0,00%	100,00%
	% de la infiltración del órgano	1,70%	0,00%	1,60%	1,60%	0,00%	1,60%	1,60%	0,00%	1,60%
	% del Total	1,60%	0,00%	1,60%	1,60%	0,00%	1,60%	1,60%	0,00%	1,60%
LHCCM	No. de casos	23	1	24	24	0	24	24	0	24
	% dentro del diagnóstico	95,80%	4,20%	100,00%	100,00%	0,00%	100,00%	100,00%	0,00%	100,00%
	% de la infiltración del órgano	19,30%	10,00%	18,60%	19,20%	0,00%	18,60%	19,00%	0,00%	18,60%
	% del Total	17,80%	0,80%	18,60%	18,60%	0,00%	18,60%	18,60%	0,00%	18,60%
LHCDL	No. de casos	1	0	1	1	0	1	1	0	1
	% dentro del diagnóstico	100,00%	0,00%	100,00%	100,00%	0,00%	100,00%	100,00%	0,00%	100,00%
	% de la infiltración del órgano	0,80%	0,00%	0,80%	0,80%	0,00%	0,80%	0,80%	0,00%	0,80%
	% del Total	0,80%	0,00%	0,80%	0,80%	0,00%	0,80%	0,80%	0,00%	0,80%
LHCEN	No. de casos	41	2	43	43	0	43	41	2	43
	% dentro del diagnóstico	95,30%	4,70%	100,00%	100,00%	0,00%	100,00%	95,30%	4,70%	100,00%
	% de la infiltración del órgano	34,50%	20,00%	33,30%	34,40%	0,00%	33,30%	32,50%	66,70%	33,30%
	% del Total	31,80%	1,60%	33,30%	33,30%	0,00%	33,30%	31,80%	1,60%	33,30%
LHCRL	No. de casos	7	0	7	7	0	7	7	0	7
	% dentro del diagnóstico	100,00%	0,00%	100,00%	100,00%	0,00%	100,00%	100,00%	0,00%	100,00%
	% de la infiltración del órgano	5,90%	0,00%	5,40%	5,60%	0,00%	5,40%	5,60%	0,00%	5,40%
	% del Total	5,40%	0,00%	5,40%	5,40%	0,00%	5,40%	5,40%	0,00%	5,40%
LHPNL	No. de casos	1	0	1	1	0	1	1	0	1
	% dentro del diagnóstico	100,00%	0,00%	100,00%	100,00%	0,00%	100,00%	100,00%	0,00%	100,00%
	% de la infiltración del órgano	0,80%	0,00%	0,80%	0,80%	0,00%	0,80%	0,80%	0,00%	0,80%
	% del Total	0,80%	0,00%	0,80%	0,80%	0,00%	0,80%	0,80%	0,00%	0,80%
LT/NK	No. de casos	2	0	2	1	1	2	2	0	2
	% dentro del diagnóstico	100,00%	0,00%	100,00%	50,00%	50,00%	100,00%	100,00%	0,00%	100,00%
	% de la infiltración del órgano	1,70%	0,00%	1,60%	0,80%	25,00%	1,60%	1,60%	0,00%	1,60%
	% del Total	1,60%	0,00%	1,60%	0,80%	0,80%	1,60%	1,60%	0,00%	1,60%
LTC	No. de casos	3	0	3	3	0	3	3	0	3
	% dentro del diagnóstico	100,00%	0,00%	100,00%	100,00%	0,00%	100,00%	100,00%	0,00%	100,00%
	% de la infiltración del órgano	2,50%	0,00%	2,30%	2,40%	0,00%	2,30%	2,40%	0,00%	2,30%
	% del Total	2,30%	0,00%	2,30%	2,30%	0,00%	2,30%	2,30%	0,00%	2,30%
LTHE	No. de casos	0	1	1	1	0	1	1	0	1
	% dentro del diagnóstico	0,00%	100,00%	100,00%	100,00%	0,00%	100,00%	100,00%	0,00%	100,00%
	% de la infiltración del órgano	0,00%	10,00%	0,80%	0,80%	0,00%	0,80%	0,80%	0,00%	0,80%
	% del Total	0,00%	0,80%	0,80%	0,80%	0,00%	0,80%	0,80%	0,00%	0,80%
LTTP	No. de casos	1	0	1	1	0	1	1	0	1
	% dentro del diagnóstico	100,00%	0,00%	100,00%	100,00%	0,00%	100,00%	100,00%	0,00%	100,00%
	% de la infiltración del órgano	0,80%	0,00%	0,80%	0,80%	0,00%	0,80%	0,80%	0,00%	0,80%
	% del Total	0,80%	0,00%	0,80%	0,80%	0,00%	0,80%	0,80%	0,00%	0,80%
MALT	No. de casos	1	0	1	1	0	1	1	0	1
	% dentro del diagnóstico	100,00%	0,00%	100,00%	100,00%	0,00%	100,00%	100,00%	0,00%	100,00%
	% de la infiltración del órgano	0,80%	0,00%	0,80%	0,80%	0,00%	0,80%	0,80%	0,00%	0,80%
	% del Total	0,80%	0,00%	0,80%	0,80%	0,00%	0,80%	0,80%	0,00%	0,80%
Total	No. de casos	119	10	129	125	4	129	126	3	129
	% dentro del diagnóstico	92,20%	7,80%	100,00%	96,90%	3,10%	100,00%	97,70%	2,30%	100,00%
	% de la infiltración del órgano	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%
	% del Total	92,20%	7,80%	100,00%	96,90%	3,10%	100,00%	97,70%	2,30%	100,00%

*Linfoma anaplásico de células grandes (LACG), Linfoma de Burkitt (LB), Linfoma B difuso de células grandes (LBDCG), Linfoma B no clasificable (LBNC), Linfoma de Hodgkin Clásico de Celularidad Mixta (LHCCM), Linfoma de Hodgkin Clásico Depleción Linfocítica (LHCDL), Linfoma de Hodgkin Clásico Esclerosis Nodular (LHCEN), Linfoma de Hodgkin Clásico Rico en Linfocitos (LHCRL), Linfoma de Hodgkin Predominio Nodular Linfocítico (LHPNL), Linfoma de células T / NK (LT/NK), Linfoma T cutáneo (LTC), Linfoma T Hepato-esplénico (LTHE), Linfoma T tipo Paniculitis (LTTP), Linfoma del tejido linfoide asociado a mucosas (MALT).

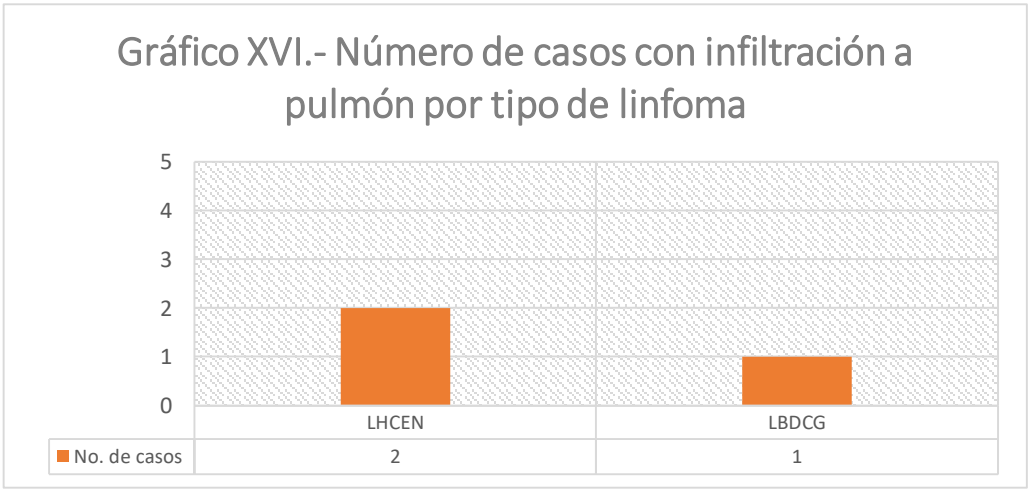
En médula ósea los dos linfomas que con mayor frecuencia la infiltraron fueron el LB (30%) y el LHCEN (20%). En piel, con un caso de cada uno, los linfomas que la infiltraron fueron el LACG, LB, LBDCG y el LT/NK (25%). En pulmón el linfoma que con mayor frecuencia lo infiltró fue el LHCEN (66.7%), seguido con un caso el LBDCG (33.3%).



En médula ósea el linfoma que con mayor frecuencia infiltró fue el Linfoma de Burkitt con 3 casos.



Los cuatro linfomas que con similar frecuencia infiltraron piel fueron el linfoma anaplásico de células grandes, el Linfoma de Burkitt, el Linfoma B difuso de células grandes y el Linfoma T / NK cutáneo.



El linfoma que con mayor frecuencia infiltró pulmón fue el Linfoma de Hodgkin clásico esclerosis nodular con dos casos

10.- DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

De todos los casos diagnosticados como linfomas, excluyendo todos aquellos con diagnóstico de células inmaduras (Leucemia/Linfoma linfoblástico), el 62.8% (81) correspondieron al sexo masculino y el 37.2% (48) al sexo femenino (Tabla I y gráfico I). Por grupo etario, más de la mitad (52.7%) se encontraron dentro de la adolescencia (10-19 años), el segundo en frecuencia correspondió a los escolares (5-9 años) con un 31.8%; el grupo preescolar ocupó el tercer lugar con 13.2 % y los lactantes el 2.3% únicamente con tres pacientes, ningún caso se encontró en los primeros 28 días de vida extrauterina (recién nacido) (Tabla II y gráficos II y III).

De los 129 casos diagnosticados, los cuatro linfomas más frecuentes corresponden e los Linfomas de Hodgkin clásico esclerosis nodular (33,3%), los linfomas de Hodgkin clásico celularidad mixta (18.6%), Linfomas B difuso de células grandes (13.2%), el linfoma de Burkitt (11.6%) y los linfomas anaplásicos de células grandes (8.5%), linfomas que por mucho, son los más frecuentes en la población pediátrica a nivel mundial (Tabla III).

Como se describe en varios estudios, los linfomas menos frecuentes y “raros” en los pacientes pediátricos como los linfomas del tejidos linfoide asociado a mucosas (MALT), linfomas hepato-esplénicos y linfomas tipo paniculitis, se encontró en que nuestra población también ocupan los últimos lugares, con solo un caso de cada uno de ellos (0.8%). Otro dato que concuerda con la evolución esperada en las enfermedades del tejidos linfoides y los linfomas en la población pediátrica es que el linfoma de Hodgkin No clásico de Predominio Nodular Linfocitico (LHPNL) se encontró en los pacientes menores de 18 años. También observamos que este linfoma inicia como una “linfadenopatía reactiva”, constituida por hiperplasia folicular con trasformación progresiva de los centros germinales, de los cuales de acuerdo a la literatura, el 33.3% evoluciona a un LHPNL conforme la edad aumenta, según factores añadidos aún desconocidos (Tabla III).

Al clasificar todos los linfomas de acuerdo con la última actualización de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (2017) (ver anexo), de los tumores hematopoyéticos y de tejidos linfoides, en el cual toma como grandes grupos los linfomas de células B maduras, linfomas de células T maduras y Linfomas de Hodgkin, se obtuvo que el 58.9% (76 casos) correspondieron a los linfomas de Hodgkin, seguido por los linfomas de células B maduras con 27.1% (35 casos) y finalmente los de células T maduras con un 14% del total (18 casos), característica que va de acuerdo con lo reportado en la literatura, donde el linfoma de Hodgkin corresponde a la mayor parte de los linfomas diagnosticados en la edad pediátrica.

Al realizar una relación entre éstos grupos de linfomas de células maduras con el género, se encontró que en ambos sexos el primer lugar ocupar los Linfomas de Hodgkin seguidos por los linfomas de células B maduras, la frecuencia en el sexo femenino fue de 50.0% y 33.3 % respectivamente mientras que en el masculino fue del 63,2% y 23, 5 %. En ambos géneros los linfomas de células T ocuparon el tercer sitio (femenino-16.7%, masculino-12,3%) (Tabla IV). Utilizando esta misma clasificación general de los linfomas, al relacionarlos con el grupo etario, se obtuvieron resultados similares a los esperados de acuerdo con las frecuencias reportadas en la literatura, en los adolescentes, con 68 casos, el 58.8 % (40 casos) fueron Linfomas de Hodgkin, seguidos por los linfomas de células B maduras con 27.9%, el restante (13.2%) fueron

los linfomas de células T; algo similar se encontró en los escolares, en primero lugar los Linfomas de Hodgkin (68,3%) seguid por los linfomas de células B (19,5%) y los linfomas T (12,2%). En los preescolares, aunque por poca diferencia, los Linfomas de células B ocuparon el primer lugar (47,1%), seguido por los Linfomas de Hodgkin (41,2%) y finalmente los Linfomas T (11,8%). En los lactantes se encontró algo esperado pues los linfomas T (66.7%) ocuparon el primer sitio seguid por los linfomas de Hodgkin con un 33,3 %, no se encontró ningún linfoma de células B maduras en este grupo etario (Tabla V).

De los linfomas de Hodgkin, el grupo más frecuente en nuestra población con 76 casos, el 98.68% (75 casos) corresponden a Linfomas de Hodgkin Clásicos (LHC) y el 1.32% (1 caso) a Linfoma de Hodgkin No Clásicos (LHNC). (Tabla VI), estos datos difieren un poco con lo reportado en las estadísticas de la Organización Mundial de la Salud, donde los LHC ocupan el 90% y los No Clásicos el 10%. Dentro de los primeros, de acuerdo a la clasificación morfológica, fenotípica y clínica, la variante más frecuente fue el LHC esclerosis nodular con 43 casos (57.33%), seguido por el LHC celularidad mixta con 24 casos (32.0%), algo similar con los datos de la OMS, donde el LHC esclerosis nodular ocupa el primer lugar en frecuencia con el 70% de los LHC seguido por el LHC celularidad mixta con un 20 a 25%. En nuestra serie, el LHC menos frecuente fue el LHC Depleción Linfocítica solo con un caso (1.3%), y si comparamos con los reportes epidemiológicos de la OMS, se encuentra en una situación similar, como la variante menos frecuente de solo <1% (Gráfica V).

De acuerdo con la relación que se obtuvo entre el género y cada uno de los linfomas diagnosticados durante el periodo 2015-2019, en el sexo masculino el linfoma más frecuente fue el LHC Esclerosis nodular con un 37%, seguido por el LHC celularidad Mixta (22.2%), en el sexo femenino la situación fue distinta, a pesar de que el primero lugar lo compartió con el LHC Esclerosis Nodular (27.1%), el segundo linfoma más frecuente fue el Linfoma B difuso de Células Grandes (LBDCG) con un 20.80%; situación que es contrario al género masculino donde ocupar el cuarto lugar de linfoma más frecuente con un 8.6% seguido del Linfoma de Burkitt (12.30%) (Tabla VII). A realizar la relación de casos diagnosticados como Linfoma B difuso de Células Grandes con el género, se deduce que, aunque con poca diferencia, se obtiene una mayor frecuencia en el sexo femenino con un 58.8% comparado al grupo masculino con un 41.2%, sin embargo, la relación de este tipo de linfoma y el género femenino fue estadísticamente significativa (Xi cuadra de Pearson con un valor de 0.048), Tabla VIII y IX.

En cuanto a otros de los linfomas que con más frecuencia afecta a la población pediátrica encontramos al LACG, que relacionado con el género, se presentó en un 64.5 % en las mujeres (4.7% de todos los linfomas) y en un 45.5% en hombres (3.9% de todos los linfomas), números que contrastan con los datos estadísticos que nos proporciona la OMS, donde se describe que es más frecuentes en hombres con una relación 1.5:1 (Tabla X). En cuanto a la positividad de la inmunorreacción a ALK (*Anaplastic Lymphoma Kinase*) la cual es esperada entre un 50-80% de los LACG en los pacientes pediátricos, en nuestra población se encontró que el 72.7%, el 18.18% fue negativo y en solo el 9.09% (1) no fue concluyente debido a que al ser material de revisión no contaba con el panel de estudios de inmunohistoquímica completo (Gráficos VIII y IX).

De los linfomas de células B maduras, el más frecuente en presentación fue el Linfoma de Burkitt (LB) con 15 casos (11.6%), dato que contrasta con la frecuencia que se reporta en la literatura anglosajona donde los LB, en su forma esporádica, representa solo el 1 a 2%, de todos los linfomas (Tabla III). En relación con el sexo se obtuvo que el 33.3% (5 casos) se presentaron en el género femenino mientras el restante (66.7% con 10 casos) correspondió al sexo masculino, con una relación de Mujer: Hombre de 1:2, dato que es similar al reportado por la OMS, quienes describen una relación de 1:2-3. (Tabla XI y gráfico X).

De acuerdo al grupo etario y a los diferentes tipos de linfoma diagnosticados, se encontró que en los adolescentes los dos linfomas más frecuentes fueron el LHC Esclerosis Nodular (35.3%) y el LHC Celularidad Mixta (16.2%), en los escolares se evidencia una situación similar ya que ambos linfomas fueron igualmente los más frecuentes con un 36.6% y 24.4% respectivamente. En los preescolares, el primer lugar en los linfomas más frecuentes los compartieron el LHC Esclerosis Nodular (23.5 %) y el Linfoma de Burkitt (23.5%). En los lactantes el primer sitio no fue del grupo de los Linfoma de células B, ya que el Linfoma Anaplásico de Células Grandes fue el más frecuente con un 66.7% seguido por un único caso de LHC Rico en Linfocitos (Tabla XII, XIII y gráfico XI).

De los sitios de presentación clínica, el sitio más frecuente fueron los ganglios linfáticos en un 74.4% (96 casos), esto sin especificar el sitio anatómico de cada uno de ellos ya que en ocasiones no siempre el conglomerado ganglionar más significativo es el sitio de la biopsia quirúrgica, tomando para muestra otros conglomerados más accesibles. Los siguientes sitios en frecuencia fueron el tubo digestivo con 12 casos (9.3%) y en tercer lugar la piel y sitios específicos de cabeza y cuello (mandíbula, senos paranasales) con 6 casos cada uno (4.7%) (Tabla XIV y gráfico XII).

Tomando en cuenta el tipo de linfoma diagnosticado y el sitio de presentación clínica se obtuvo que en cabeza y cuello el Linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) ocupó el 50%, seguido del Linfoma de Burkitt, Linfomas de células T/NK y Linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas con un 16% cada uno. En ganglio linfáticos y en mediastino el linfoma más frecuente fue el LHC Esclerosis nodular con un 40.6% y 67% respectivamente, seguido del LHC Celularidad mixta con 24 % y 33.3 % respectivamente.

En nuestra población lo únicos linfomas que se presentaron en mediastino fueron Linfomas de Hodgkin Clásicos, específicamente las variantes LHC Esclerosis nodular y LHC Celularidad mixta. La piel como sitio inicial de presentación fue afectada predominantemente por Linfomas T con un 67.7%, los cuales correspondieron a Linfomas T cutáneos variante Hidroa en un 50% y Linfoma T tipo paniculitis con el 16.7 %; el restante 33.3% de los linfomas que afectaron a la piel correspondió a Linfomas B difusos de células grandes. El único caso que se presentó con afectación a sistema nervioso central (SNC) fue un linfoma anaplásico de células grandes, el cual inicialmente había sido tratado como sarcoma meníngeo, sin embargo con el estudio completo del caso apoyado de estudios de inmunohistoquímica, con positividad de CD45, CD43, CD30, CD3 y antígeno de membrana epitelial (EMA) con patrón de reacción en membrana y negatividad para CD20 y ALK se confirmó el diagnóstico. Los tejidos blandos de las extremidades también fueron parte de los sitios anatómicos en los que debutó la enfermedad con tres linfomas, los cuales fueron Linfomas de Burkitt, Linfomas B difusos de células grandes y linfomas T/NK extraganglionares (33.3% cada

uno). Como fue esperado, el tubo digestivo fue el órgano que con mayor frecuencia se vio afectado por el linfoma de Burkitt (66.7%), seguido por el Linfoma B difuso de células grandes (17.0%) (Tabla XIV).

Los tres sitios anatómicos que con mayor frecuencia fueron infiltrados por los linfomas son la médula ósea (52.63%), piel (21.63%) y los pulmones (15.79%) con 10, 4 y 3 casos respectivamente (Tabla XV a XVI y gráfico XIII). En la médula ósea, los tres linfomas que con mayor frecuencia la infiltraron fueron el Linfoma de Burkitt con tres casos (30%), el LHC esclerosis nodular con dos casos (20%) y el linfoma Anaplásico de células grandes (20%) con dos casos, los restantes con un caso cada uno de ellos (10%) fueron el linfoma B difuso de células grandes, LHC Celularidad mixta y el Linfoma T hepato-esplénico (Gráfico XIV).

En la piel, el segundo lugar en frecuencia como órgano de infiltración, el linfoma anaplásico de células grandes, el linfoma de Burkitt , el linfoma B difuso de células grandes y el Linfoma T/NK extraganglionar infiltraron en igual número de casos, con uno cada uno de ellos (25%) (Grafico XV).

En el pulmón el linfoma que con mayor frecuencia afectó fue el LHC Esclerosis nodular con dos casos (66.7%); sin embargo, al ser éstos mismos casos que se manifestaron inicialmente como enfermedad mediastinal, probablemente representan una extensión por contigüidad más que como una infiltración vía hematógena / linfática (Gráfico XVI). El caso restante (33.3%) corresponde a infiltración por linfoma B difuso de células grandes.

11.- CONCLUSIONES

A pesar de que los linfomas no se encuentran entre los primeros dos lugares como causas de neoplasias en la población pediátrica, si lo son entre aquellos con mayor tasa de mortalidad con 12 %, tan solo después de las leucemias (48%), esto debido a múltiples factores, algunos de ellos relacionado con la relativa ausencia de signos y síntomas clínicos al inicio de la enfermedad, y otros debido a que al momento del diagnóstico presentan un estadio clínico avanzado, esta última no se debe olvidar ya que es el principal factor del cual depende la sobrevida de los pacientes.

El estudio de las enfermedades en la edad pediátrica ha sufrido grandes cambios, por ejemplo, durante mucho tiempo se pensaba que gran parte de estas enfermedades durante las primeras dos décadas de la vida eran y debían ser similares a sus contrapartes en los adultos-viejos, y que por tanto los agentes terapéuticos debían ser idénticos en todos los grupos etarios; sin embargo, conforme se fueron realizando asociaciones en cuanto a los factores de causalidad en cada una de éstas enfermedades, se fue concluyendo que contrario a lo esperado, la gran mayoría de los padecimientos contrastaban con la de los adultos, tanto en la forma de presentación clínica, la evolución natural de la enfermedad, los factores de causalidad, respuesta al tratamiento y por tanto el pronóstico, situación que llevo a determinar nuevos régimenes de terapéuticos. En el caso de la neoplasia hemato-linfoides esto no fue le excepción.

Los linfomas son un grupo heterogéneo de neoplasias que dependiendo de la estirpe de origen se han clasificado con el fin de estandarizar tratamientos y pronósticos, sin embargo, a pesar de que han existido innumerables publicaciones alrededor del mundo sobre las frecuencias de cada uno de estos en la edad pediátrica, hasta ahora, en nuestro país no se habían reportado estudios de este tipo, con el principal objetivo de conocer cuál es la relación de estas frecuencias con la de nuestra población, y como ha sucedido en el estudio de distintas enfermedades neoplásicas y no neoplásicas en el que se ha intentado llevar las frecuencias que reportan países desarrollados a nuestra población, en gran parte de éstas no es posible comparar éstos números. Después del análisis estadístico del presente trabajo demostramos que la estadística reportada en la literatura no es equiparable a nuestra población, esto debido a múltiples factores que aún falta conocer y asociar. Es por esto que la presente investigación representa las bases para futuros proyectos en el cual se intente demostrar como los agentes infecciosos como la infección por el Virus del Epstein-Barr pueden jugar un rol determinante en la patogenia de éstas neoplasias, y así poder sentar los precedentes en el desarrollo de la terapia personalizada dependiendo el tipo de tumor. Con esto se busca que las tasas de recidiva, recaída y muerte en éstos pacientes ya de por si vulnerables se vean disminuidas.

12.- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Septiembre 2019	Octubre 2019	Noviembre 2019	Diciembre 2019	Enero 2020	Febrero 2020	Marzo 2020	Abril 2020	Mayo 2020
Selección y delimitación del tema	X								
Preguntas de investigación	X								
Objetivos de investigación		X							
Justificación		X							
Hipótesis		X							
Diseño de investigación		X	X						
Desarrollo de marco teórico		X	X	X					
Búsqueda de casos con diagnóstico de linfoma			X	X	X				
Revisión de laminillas de casos con diagnóstico de linfoma					X	X			
Elaboración de base de datos						X	X	X	
Análisis estadístico							X	X	
Elaboración final								X	X
Revisión									X
Publicación de resultados									X

13.- ALCANCES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Existe un gran número de neoplasias hematolinfoides que en general son poco frecuentes en la población pediátrica, situación que no fue la excepción en nuestra investigación, es por ello que los resultados estadísticos de las frecuencias, porcentajes así como la asociación con sus variables (género, edad de presentación) de ciertos linfomas pueden no tener un valor estadísticamente significativo, ejemplo de esto es que en nuestra población únicamente encontramos un caso de linfoma T hepato-esplénico y no permite realizar un análisis extenso de la enfermedad así como su relación otras características clínicas.

Otro aspecto de importancia que debe ser tomado en cuenta, es que actualmente no solo los linfomas, sino en que en mayor parte de las neoplasias llámese de sistema nervioso central, ojo, tejidos blandos, entro otros, su clasificación depende de la biología molecular, en el que la demostración de mutaciones, translocaciones, ganancias/deleciones, amplificaciones, permiten, además de su clasificación categórica, determinar la ruta terapéutica y ayudan a inferir el pronóstico de los pacientes. Por consiguiente, muchas de las neoplasias linfoides que en este trabajo se recolectaron pueden ser clasificados molecularmente con ayuda de estudios especiales como FISH/CISH, estudios de secuenciación, mismos que en la mayor parte no se realizan debido a no contamos con ellos como estudios de rutina en la práctica diaria.

Esperamos que el presente trabajo sea una pauta para posteriores estudios más extensos y completos con el objetivo de conocer a mayor detalle las características de éstas neoplasias en nuestra población, poder ofrecer terapéuticas más personalizadas, disminuir las tasas recaídas o defunciones por resistencia a tratamiento y reducir el riesgo de progresión de la enfermedad en pacientes con diagnóstico ya establecido, así como identificar co-factores de causalidad para establecer programas de prevención en población vulnerable.

14.- REFERENCIAS BILIOGRÁFICAS

1. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2018. Lyon, Francia: IARC; Diciembre 2018.

2. Cáncer infantil en México. Dirección General de Epidemiología. Registro de Cáncer en Niños y Adolescentes.

3. Aliya N. Husain, J. Thomas Stocker y Louis P. Dehner. Stocker and Dehner´s. Pediatric Pathology. Wolters Kluwer Health,4th Edición, 2016.

4. Ilia N. Buhtoiarov. Pediatric Lymphoma. Pediatrics in Review. Septiembre 2017.

5. Steven H. Swerdlow, Elias Campo, Nancy Lee Harris, Elaine S. Jaffe, Stefano A. Pileri, Harald Stein, Jurgen Thiele. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues**.** 4th Edición. Lyon, 2017

6. Harris NL. Hodgkin's lymphomas: classification, diagnosis, and grading. Seminars in Hematolology 1999.

7. Nogova L, Rudiger T, Engert A. Biology, clinical course and management of nodular lymphocytepredominant Hodgkin lymphoma. Hematol Am Soc Hematol Educ Program 2006.

8. Jaffe ES, Diebold J, Harris NL, et al. Burkitt's lymphoma: a single disease withmultiple variants. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. Blood 1999.

9. Quintanilla-Martinez L, Sander B, Chan JK, Xerri L, Ott G, Campo E, Swerdlow SH· Indolent lymphomas in the pediatric population: follicular lymphoma, IRF4/MUM1+ lymphoma, nodal marginal zone lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. Virchows Archive. Febrero 2016 Feb.

10. Taddesse-Heath L, Pittaluga S, Sorbara L, et al. Marginal zone B-cell lymphoma in children and Young adults. American Journal of Surgical Pathology 2003.

11. Delsol G, Ralfkiaer E, Stein H, et al. Anaplastic large cell lymphoma. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JWE, eds. World Health Organization classification of tumours pathology and genetics. IRAC Press: Lyon, 2001.

12. De Martel, C. et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. Lancet of Oncology, 2012.

13. Young, L., Rickinson, A. Epstein–Barr virus: 40 years on. Nature Reviews Cancer**,** Octubre 2004.

14. Buschle, A., Hammerschmidt, W. Epigenetic lifestyle of Epstein-Barr virus. Seminars in Immunopathololgy, Abril 2020.

15. Crombie JL, LaCasce AS. Epstein Barr Virus Associated B-Cell Lymphomas and Iatrogenic Lymphoproliferative Disorders. Frontiers in Oncology. Marzo 2019 7; 9: 109.

16. Young LS, Yap LF, Murray PG. Epstein-Barr virus: more than 50 years old and still providing surprises. Nature Reviews Cancer. Diciembre 2016.

17. Levitskaya J, Coram M, Levitsky V, Imreh S, Steigerwald-Mullen PM, Klein G, Kurilla MG, Masucci MG. Inhibition of antigen processing by the internal repeat region of the Epstein-Barr virus nuclear antigen-1. Nature. Junio 1995

18. Mosialos G, Birkenbach M, Yalamanchili R, VanArsdale T, Ware C, Kieff E. The Epstein-Barr virus transforming protein LMP1 engages signaling proteins for the tumor necrosis factor receptor family. Cell. Febrero 1995.

19. Smith PR, de Jesus O, Turner D, Hollyoake M, Karstegl CE, Griffin BE, Karran L, Wang Y, Hayward SD, Farrell PJ. Structure and coding content of CST (BART) family RNAs of Epstein-Barr virus. Journal of Virology. Abril 2000.

20. Laichalk LL, Thorley-Lawson DA. Terminal differentiation into plasma cells initiates the replicative cycle of Epstein-Barr virus in vivo. Journal of Virology. Junio 2005.

21. Tsurumi T, Fujita M, Kudoh A. Latent and lytic Epstein-Barr virus replication strategies. Reviews in Medical Virolology. Febrero 2005.

22. Regina Feederle, Manuela Kost, Matthias Baumann, Annette Janz, Emmanueal Drouet, Wolfgang Hammerschmidt y Henri-Jacques Delecluse. The Epstein-Barr virus lytic program is controlled by the co-operative functions of two transactivators. Te EMBO Journal. Volumen 19. No. 12.

23. Hochberg D, Souza T, Catalina M, Sullivan JL, Luzuriaga K, Thorley-Lawson DA. Acute infection with Epstein-Barr virus targets and overwhelms the peripheral memory B-cell compartment with resting, latently infected cells. Journal of Virolology. Mayo 2004.

24. Tsao, S. W., Tsang, C. M., To, K. F. & Lo, K. W. The role of Epstein–Barr virus in epithelial malignancies. Journal of Pathology .2015.

25. Moormann, A. M. et al. Exposure to holoendemic malaria results in suppression of Epstein–Barr virus-specific T cell immunosurveillance in Kenyan children. The Journal of Infectious Diseases. 2007.

26. Torgbor, C. et al. A multifactorial role for P. falciparum malaria in endemic Burkitt's lymphoma pathogenesis. PLOS Pathogens. 2014.

27. Ruf, I. K. et al. Epstein–Barr virus regulates c-MYC, apoptosis, and tumorigenicity in Burkitt lymphoma. Molecular and Cellular Biology. 1999.

28. Anderton, E. et al. Two Epstein–Barr virus (EBV) oncoproteins cooperate to repress expression of the proapoptotic tumour-suppressor Bim: clues to the pathogenesis of Burkitt's lymphoma. Oncogene. 2008.

29. Wu, T. C. et al. Detection of EBV gene expression in Reed–Sternberg cells of Hodgkin's disease. The International Journal of Cancer. 1990.

30. Brauninger, A. et al. Molecular biology of Hodgkin's and Reed/Sternberg cells in Hodgkin's lymphoma. The International Journal of Cancer**.** 2006.

31. Hjalgrim, H. et al. Infectious mononucleosis, childhood social environment, and risk of Hodgkin lymphoma. Cancer Research. 2007.

32. Hjalgrim, H. et al. HLA-A alleles and infectious mononucleosis suggest a critical role for cytotoxic T-cell response in EBV-related Hodgkin lymphoma. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS). 2010.

33. Dotti, G. et al. Lymphomas occurring late after solid-organ transplantation: influence of treatment on the clinical outcome. Transplantation. 2002.

34. Bollard, C. M. et al. Sustained complete responses in patients with lymphoma receiving autologous cytotoxic T lymphocytes targeting Epstein–Barr virus latent membrane proteins Journal of Clinical Oncology. 2014.

35. Coleman, C. B. et al. Epstein–Barr virus type 2 latently infects T cells, inducing an atypical activation characterized by expression of lymphotactic cytokines. The Journal of Virology. 2015.

36. Carbone A, De Paoli P. Cancers related to viral agents that have a direct role in carcinogenesis: pathological and diagnostic techniques. Journal of Clinical Pathology (JCP). Agosto 2012.

15.-

ANEXO

Clasificación de la Organización Mundial de tumores de tejidos hematopoyéticos y linfoides (2017)

Myeloproliferative neoplasms	
Chronic myeloid leukaemia, BCR-ABL1-positive	9875/3
Chronic neutrophilic leukaemia	9963/3
Polycythaemia vera	9950/3
Primary myelofibrosis	9961/3
Essential thrombocythaemia	9962/3
Chronic eosinophilic leukaemia, NOS	9964/3
Myeloproliferative neoplasm, unclassifiable	9975/3
Mastocytosis	
Cutaneous mastocytosis	9740/1
Indolent systemic mastocytosis	9741/1
Systemic mastocytosis with an associated haematological neoplasm	9741/3
Aggressive systemic mastocytosis	9741/3
Mast cell leukaemia	9742/3
Mast cell sarcoma	9740/3
Myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and gene rearrangement	
Myeloid/lymphoid neoplasms with PDGFRA rearrangement	9965/3
Myeloid/lymphoid neoplasms with PDGFRB rearrangement	9966/3
Myeloid/lymphoid neoplasms with FGFR1 rearrangement	9967/3
Myeloid/lymphoid neoplasms with PCM1–JAK2	9968/3*
Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms	
Chronic myelomonocytic leukaemia	9945/3
Atypical chronic myeloid leukaemia, BCR-ABL1–negative	9876/3
Juvenile myelomonocytic leukaemia	9946/3
Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm with ring sideroblasts and thrombocytosis	9982/3
Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm, unclassifiable	9975/3
Myelodysplastic syndromes	
Myelodysplastic syndrome with single lineage dysplasia	9980/3
Myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts and single lineage dysplasia	9982/3
Myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts and multilineage dysplasia	9993/3*
Myelodysplastic syndrome with multilineage dysplasia	9985/3
Myelodysplastic syndrome with excess blasts	9983/3
Myelodysplastic syndrome with isolated del(5q)	9986/3
Myelodysplastic syndrome, unclassifiable	9989/3
Refractory cytopenia of childhood	9985/3

Myeloid neoplasms with germline predisposition	
Acute myeloid leukaemia with germline CEBPA mutation	
Myeloid neoplasms with germline DDX41 mutation	
Myeloid neoplasms with germline RUNX1 mutation	
Myeloid neoplasms with germline ANKRD26 mutation	
Myeloid neoplasms with germline ETV6 mutation	
Myeloid neoplasms with germline GATA2 mutation	
Acute myeloid leukaemia (AML) and related precursor neoplasms	
AML with recurrent genetic abnormalities	
AML with t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1	9896/3
AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11	9871/3
Acute promyelocytic leukaemia with PML-RARA	9866/3
AML with t(9;11)(p21.3;q23.3); KMT2A-MLLT3	9897/3
AML with t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214	9865/3
AML with inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM	9869/3
AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13.3;q13.1); RBM15-MKL1	9911/3
AML with BCR-ABL1	9912/3*
AML with mutated NPM1	9877/3*
AML with biallelic mutation of CEBPA	9878/3*
AML with mutated RUNX1	9879/3*
AML with myelodysplasia-related changes	9895/3
Therapy-related myeloid neoplasms	9920/3
Acute myeloid leukaemia, NOS	9861/3
AML with minimal differentiation	9872/3
AML without maturation	9873/3
AML with maturation	9874/3
Acute myelomonocytic leukaemia	9867/3
Acute monoblastic and monocytic leukaemia	9891/3
Pure erythroid leukaemia	9840/3
Acute megakaryoblastic leukaemia	9910/3
Acute basophilic leukaemia	9870/3
Acute panmyelosis with myelofibrosis	9931/3
Myeloid sarcoma	9930/3
Myeloid proliferations associated with Down syndrome	
Transient abnormal myelopoiesis associated with Down syndrome	9898/1
Myeloid leukaemia associated with Down syndrome	9898/3

Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm	9727/3
Acute leukaemias of ambiguous lineage	
Acute undifferentiated leukaemia	9801/3
Mixed-phenotype acute leukaemia with t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1	9806/3
Mixed-phenotype acute leukaemia with t(v;11q23.3); KMT2A-rearranged	9807/3
Mixed-phenotype acute leukaemia, B/myeloid, NOS	9808/3
Mixed-phenotype acute leukaemia, T/myeloid, NOS	9809/3
Mixed-phenotype acute leukaemia, NOS, rare types	
Acute leukaemias of ambiguous lineage, NOS	
Precursor lymphoid neoplasms	
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma, NOS	9811/3
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1	9812/3
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(v;11q23.3); KMT2A-rearranged	9813/3
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(12;21)(p13.2;q22.1); ETV6-RUNX1	9814/3
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with hyperdiploidy	9815/3
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with hypodiploidy (hypodiploid ALL)	9816/3
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(5;14)(q31.1;q32.1); IGH/IL3	9817/3
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(1;19)(q23;p13.3); TCF3-PBX1	9818/3
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma, BCR-ABL 1–like	9819/3*
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with iAMP21	9811/3
T-lymphoblastic leukaemia/lymphoma	9837/3
Early T-cell precursor lymphoblastic leukaemia	9837/3
NK-lymphoblastic leukaemia/lymphoma	
Mature B-cell neoplasms	
Chronic lymphocytic leukaemia (CLL)/ small lymphocytic lymphoma	9823/3
Monoclonal B-cell lymphocytosis, CLL-type	9823/1*
Monoclonal B-cell lymphocytosis, non-CLL-type	9591/1*
B-cell prolymphocytic leukaemia	9833/3
Splenic marginal zone lymphoma	9689/3
Hairy cell leukaemia	9940/3
Splenic B-cell lymphoma/leukaemia, unclassifiable	9591/3
Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma	9591/3
Hairy cell leukaemia variant	9591/3
Lymphoplasmacytic lymphoma	9671/3
Waldenstrom macroglobulinemia	9761/3
IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance	9761/1*
Heavy chain diseases	
Mu heavy chain disease	9762/3
Gamma heavy chain disease	9762/3
Alpha heavy chain disease	9762/3
Plasma cell neoplasms	
Non-IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance	9765/1
Plasma cell myeloma	9732/3
Solitary plasmacytoma of bone	9731/3
Extraosseous plasmacytoma	9734/3
Monoclonal immunoglobulin deposition diseases	
Primary amyloidosis	9769/1
Light chain and heavy chain deposition diseases	9769/1
Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)	9699/3
Nodal marginal zone lymphoma	9699/3
Paediatric nodal marginal zone lymphoma	9699/3
Follicular lymphoma	9690/3
In situ follicular neoplasia	9695/1*
Duodenal-type follicular lymphoma	9695/3
Testicular follicular lymphoma	9690/3
Paediatric-type follicular lymphoma	9690/3
Large B-cell lymphoma with IRF4 rearrangement	9698/3
Primary cutaneous follicle centre lymphoma	9597/3
Mantle cell lymphoma	9673/3
In situ mantle cell neoplasia	9673/1*
Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), NOS	9680/3
Germinal centre B-cell subtype	9680/3
Activated B-cell subtype	9680/3
T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma	9688/3
Primary DLBCL of the CNS	9680/3
Primary cutaneous DLBCL, leg type	9680/3
EBV-positive DLBCL, NOS	9680/3
EBV-positive mucocutaneous ulcer	9680/1*
DLBCL associated with chronic inflammation	9680/3
Fibrin-associated diffuse large B-cell lymphoma	
Lymphomatoid granulomatosis, grade 1,2	9766/1
Lymphomatoid granulomatosis, grade 3	9766/3*
Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma	9679/3
Intravascular large B-cell lymphoma	9712/3
ALK-positive large B-cell lymphoma	9737/3
Plasmablastic lymphoma	9735/3
Primary effusion lymphoma	9678/3
Multicentric Castleman disease	
HHV8-positive DLBCL, NOS	9738/3
HHV8-positive germinotropic lymphoproliferative disorder	9738/1*
Burkitt lymphoma	9687/3
Burkitt-like lymphoma with 11q aberration	9687/3*
High-grade B-cell lymphoma	
High-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements	9680/3
High-grade B-cell lymphoma, NOS	9680/3
B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and classic Hodgkin lymphoma	9596/3

Mature T- and NK-cell neoplasms	
T-cell prolymphocytic leukaemia	9834/3
T-cell large granular lymphocytic leukaemia	9831/3
Chronic lymphoproliferative disorder of NK cells	9831/3
Aggressive NK-cell leukaemia	9948/3
Systemic EBV-positive T-cell lymphoma of childhood	9724/3
Chronic active EBV infection of T- and NK-cell type, systemic form	
Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder	9725/1*
Severe mosquito bite allergy	
Adult T-cell leukaemia/lymphoma	9827/3
Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type	9719/3
Enteropathy-associated T-cell lymphoma	9717/3
Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma	9717/3
Intestinal T-cell lymphoma, NOS	9717/3
Indolent T-cell lymphoproliferative disorder of the gastrointestinal tract	9702/1*
Hepatosplenic T-cell lymphoma	9716/3
Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma	9708/3
Mycosis fungoides	9700/3
Sezary syndrome	9701/3
Primary cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorders	
Lymphomatoid papulosis	9718/1*
Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma	9718/3
Primary cutaneous gamma delta T-cell lymphoma	9726/3
Primary cutaneous CD8-positive aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma	9709/3
Primary cutaneous acral CD8-positive T-cell lymphoma	9709/3*
Primary cutaneous CD4-positive small/medium T-cell lymphoproliferative disorder	9709/1
Peripheral T-cell lymphoma, NOS	9702/3
Angioimmunoblastic T-cell lymphoma	9705/3
Follicular T-cell lymphoma	9702/3
Nodal peripheral T-cell lymphoma with T follicular helper phenotype	9702/3
Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive	9714/3
Anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative	9715/3*
Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma	9715/3*

Hodgkin lymphomas	
Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma	9659/3
Classic Hodgkin lymphoma	9650/3
Nodular sclerosis classic Hodgkin lymphoma	9663/3
Lymphocyte-rich classic Hodgkin lymphoma	9651/3
Mixed cellularity classic Hodgkin lymphoma	9652/3
Lymphocyte-depleted classic Hodgkin lymphoma	9653/3
Immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders	
Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD)	
Non-destructive PTLD	
Plasmacytic hyperplasia PTLD	
Infectious mononucleosis PTLD	
Florid follicular hyperplasia	
Polymorphic PTLD	9971/1
Monomorphic PTLD	
Classic Hodgkin Lymphoma PTLD	9650/3
Other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders	
Histiocytic and dendritic cell neoplasms	
Histiocytic sarcoma	9755/3
Langerhans cell histiocytosis, NOS	9751/1
Langerhans cell histiocytosis, monostotic	9751/1
Langerhans cell histiocytosis, polystotic	9751/1
Langerhans cell histiocytosis, disseminated	9751/3
Langerhans cell sarcoma	9756/3
Indeterminate dendritic cell tumour	9757/3
Interdigitating dendritic cell sarcoma	9757/3
Follicular dendritic cell sarcoma	9758/3
Fibroblastic reticular cell tumour	9759/3
Disseminated juvenile xanthogranuloma	
Erdheim-Chester disease	9749/3

The morphology codes are from the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) (1257A). Behaviour is coded /0 for benign tumours; /1 for unspecified, borderline, or uncertain behaviour; /2 for carcinoma in situ and grade III intraepithelial neoplasia; and /3 for malignant tumours. The classification is modified from the previous WHO classification, taking into account changes in our understanding of these lesions.

* These new codes were approved by the IARC/WHO Committee for ICD-O.

** These lesions are classified according to the lymphoma to which they correspond, and are assigned the respective ICD-O code.

Italics: Provisional tumour entities.