

BASES DE LA MEDICINA CLÍNICA

Unidad 15:
HEMATOLOGÍA

Tema 15.6:
SD. LINFOPROLIFERATIVOS I

Dra. María Elena Cabrera C.



15.7.- Sd. Linfoproliferativos 1. Dra. María Elena Cabrera C.

1. INTRODUCCIÓN

Los linfomas son neoplasias del sistema inmune y se caracterizan por aumento de tamaño de los ganglios linfáticos. Hasta mediados del siglo XX eran enfermedades fatales, actualmente es posible curar aproximadamente el 80% de los linfomas de Hodgkin y el 50-60% de los linfomas no Hodgkin.

1. Introducción del tema
2. Epidemiología
3. Etiología y patogenia
4. Cuadro clínico
5. Diagnóstico
6. Diagnostico diferencial
7. Evolución y pronóstico
8. Tratamiento
9. Recomendaciones
10. Derivaciones
11. Bibliografía
12. Caso clínico

2. EPIDEMIOLOGÍA

LINFOMA DE HODGKIN

Se estima que en Chile se diagnostican alrededor de 100 casos de linfoma de Hodgkin y 600 casos de linfoma no Hodgkin al año. Es decir, este último es 6-7 veces más frecuente que el primero y su incidencia ha aumentado progresivamente en los últimos años, a diferencia del Hodgkin que ha permanecido estable o incluso disminuido.

- Linfoma de Hodgkin:

- la mayor prevalencia, entre 20 y 40 años, media 37 años.
- incidencia (casos nuevos, tasas por 100 mil habitantes)
 - . tasa internacional¹ :1,5 por cien mil hab.
 - . tasa chilena estimada² :1,5 por cien mil hab.

¹ Año 2003 Estadística IARC

² Estimación PANDA, Base de Datos 1988-2004

3. ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La etiología del **Linfoma de Hodgkin** es desconocida. Se ha demostrado que el virus Epstein Barr (VEB) está integrado a las células malignas en el 50% de los casos. Sin embargo, al parece es sólo un cofactor de otro agente aún no identificado. La célula maligna de Reed Sternberg, patognomónica del linfoma de Hodgkin (Fig 1), es una célula derivada de linfocitos de línea B del centro germinal.

¹ Año 2003 Estadística IARC

² Año 2003 Estadística IARC

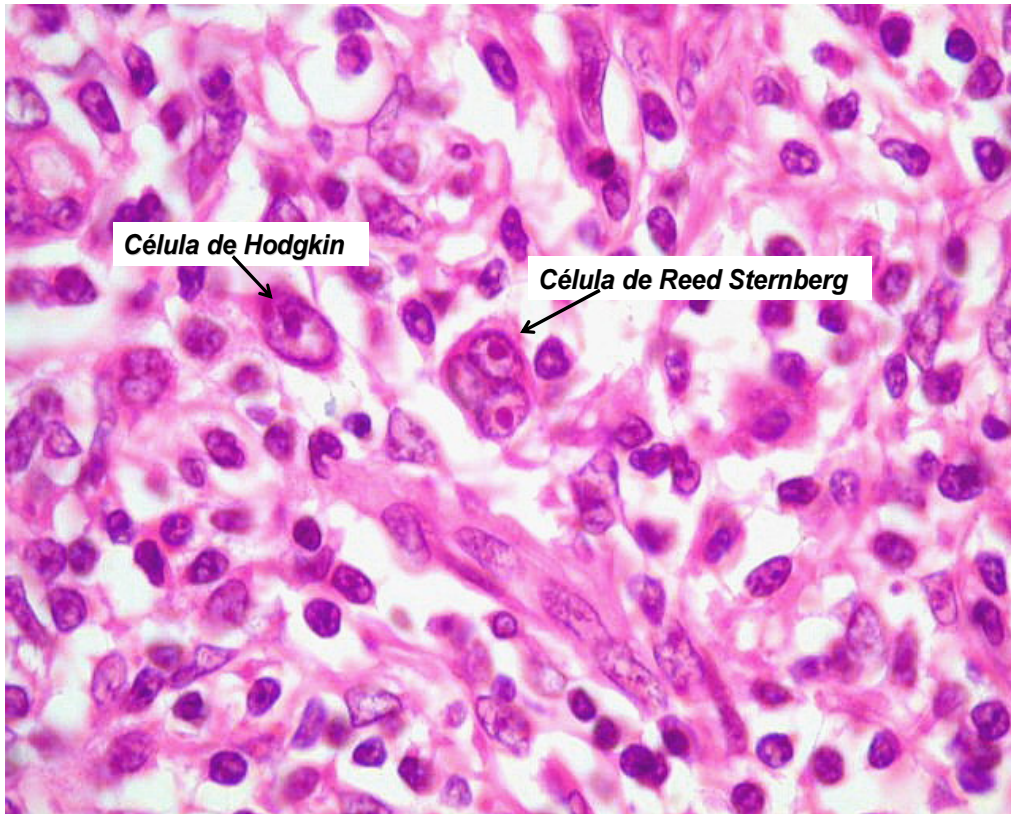


Fig 1. Linfoma de Hodgkin. Ganglio linfático con células de Hodgkin y Reed Sternberg multinucleada.

4. CUADRO CLÍNICO

Se caracteriza por la aparición de adenopatías indoloras, de crecimiento progresivo en cualquier sitio, especialmente cervicales, supraclaviculares o axilares. Estos ganglios en general son mayores a 2 cm, más de 1 mes de evolución y no regresan con antiinflamatorios. Puede haber tos, si hay ganglios mediastínicos.

Puede haber síntomas generales (síntomas B): fiebre, sudoración o baja peso (>10% peso corporal).

Examen físico: ganglios gomosos, móviles, indoloros, no adheridos a la piel ni planos profundos, cervicales, axilares, inguinales, poco frecuente hepatoesplenomegalia.

Diferencias entre Linfoma Hodgkin y no Hodgkin.

Tabla 1.

	Hodgkin	No Hodgkin
1. Prevalencia	estable	Aumento progresivo
2. Edad	20-40 años	45-70
3. Comienzo	Unicéntrico (1 solo ganglio)	Multicéntrico (varios sitios)
4. Compromiso extraganglionar	raro	Frecuente (20-40%)
5. Diseminación	Linfática	Hematógena
6. Histología	Célula Reed Sternberg y mezcla de células normales	1 solo tipo celular. linfocitos B o T
7. Pronóstico	Depende de etapa clínica (diagnóstico precoz)	Depende del tipo histológico (indolente o agresivo)
8. Evolución	Curable 80%	Curable 50%

5. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del Linfoma de Hodgkin se realiza por **biopsia excisional** de un ganglio o tejido comprometido. La punción aspirativa o biopsia con aguja (trucut) no son recomendables por dar material insuficiente para una clasificación adecuada. El estudio de inmunohistoquímica adicional es indispensable para un diagnóstico preciso, ya que el tratamiento y pronóstico dependen de él.

La clasificación histológica aceptada mundialmente se basa en aquella descrita por la WHO (1) e integra características clínicas, inmunológicas y moleculares. La clasificación del linfoma de Hodgkin se describe en la Tabla 2.

Existen diferencias en los subtipos histológicos en diferentes partes del mundo, con menor incidencia de esclerosis nodular y más celularidad mixta, en países de menor desarrollo socioeconómico, en comparación con los países más desarrollados. Es así como en el estudio de 685 casos en Chile (2), se detectó una frecuencia similar de estos 2 subtipos histológicos (41% cada uno), como se ve en otros países de menor desarrollo. (ver Tabla 3).

La etapificación clínica, esta basada en la clasificación de Ann Arbor y reconoce 4 etapas (I-IV), presencia de síntomas generales y compromiso extranodal localizado. Se describe en la Tabla 3.

Los exámenes necesarios para la etapificación clínica, se describe en la Tabla 4.

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA

La WHO distingue 2 grupos histológicos en Linfoma de Hodgkin: Nodular de predominio linfocítico (5%) y Hodgkin clásico (95%). Este último está subdividido en 4 formas como se observa en la Tabla 2.

El estudio de inmunohistoquímica del Hodgkin clásico muestra positividad para CD15 y CD30 en las células de Sternberg, en cambio el Hodgkin nodular de predominio linfocítico, es negativo para ambos marcadores.

Tabla 2.
Clasificación WHO (World Health Organization) u OMS

	Literatura (USA)	Chile (1)
Nodular de predominio linfocítico	5	7
Clásico: rico en linfocitos	6	2
Esclerosis nodular	65	41
Celularidad mixta	20	41
Depleción linfocítica	4	9

Tabla 3.

Etapas clínicas de linfomas Hodgkin y no Hodgkin
 (Clasificación de Ann Arbor 1971, Modificación de Cotswold 1990)

Etapla clínica	Compromiso
I	Un solo grupo ganglionar a un lado del diafragma o un solo sitio extraganglionar (I _E)
II	Dos ó mas grupos ganglionares a un lado del diafragma
III	Ganglios sobre y bajo el diafragma
IV	Compromiso difuso de tejido extraganglionar o médula ósea.

A o B en cada etapa: A sin síntomas generales, B con síntomas; E compromiso extranodal localizado; X masa >10 cm diámetro.

Tabla 4.

Exámenes para la etapificación clínica de linfomas Hodgkin y no Hodgkin.

Biopsia ganglionar	Inmunohistoquímica y marcadores moleculares
Laboratorio	Hemograma y VHS, pruebas hepáticas, creatinina, deshidrogenasa láctica, beta 2 microglobulina, calcemia, uricemia, pruebas coagulación, proteinemia total y albúmina, electroforesis proteínas,
Serología	VIH, HTLV-1, VHB, VHC
Citometría de flujo	Estudio inmunofenotipo de líquidos, sangre o médula ósea.
Imágenes	Rx torax Escanners de torax,, abdomen y pelvis (ganglios patológicos > 2 cm).
Biopsia médula ósea	Cresta ilíaca postero superior (2 cm largo)
Evaluación cardíaca	Electrocardiograma, ecocardiograma (>50 años)
PET/CT	Para evaluación de masas residuales después de quimioterapia
Opcionales según clínica	Endoscopía digestiva alta y detección de Helicobacter pylorii, resonancia magnética, punción lumbar.

PET/CT tomografía de emisión de positrones con fluorodeoxiglucosa; VIH virus inmunodeficiencia humana; HTLV-1 virus leucemia/linfoma T del adulto, VHB virus hepatitis B; VHC virus hepatitis C.

Fig.2. TAC torax. Conglomerado de ganglios en mediastino anterior.

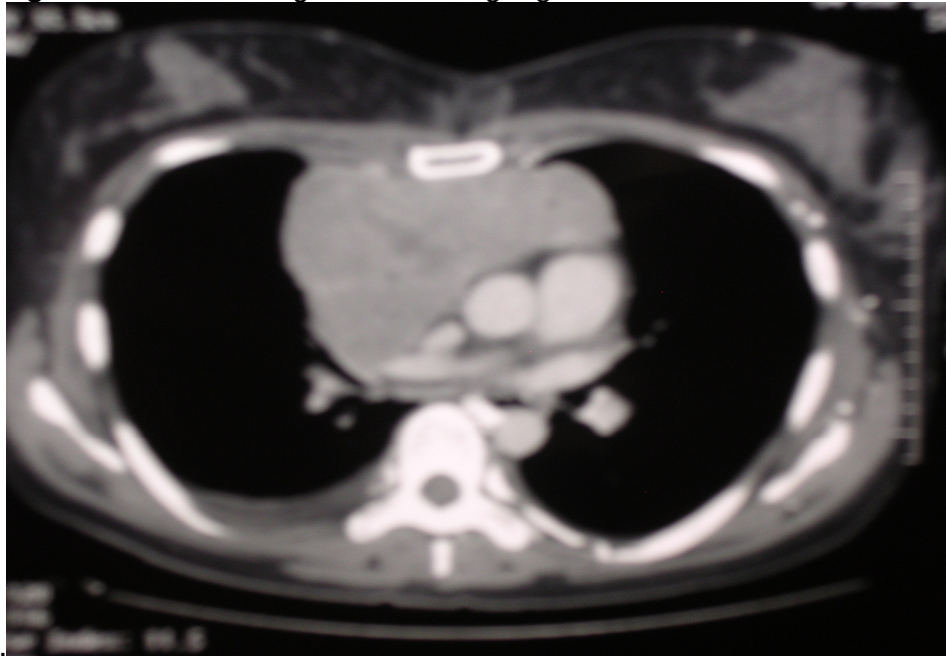


Fig 3. TAC abdomen. Múltiples adenopatías retroperitoneales.



6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las causas más frecuentes de adenopatías son causas benignas y consecuencia de infecciones bacterianas o virales.

6.1. Causas bacterianas. Generalmente son ganglios sensibles, ubicados en el sitio de drenaje linfático de la infección, por agentes como:

- Estafilococo
- Estreptococo
- Tuberculosis
- Brucelosis
- Enfermedad por arañazo de gato
- Clamidia tracomatis

6.2. Causas virales. Generalmente son ganglios generalizados, poco sensibles, secundarios a infección por:

- Virus Epstein Barr (mononucleosis infecciosa)
- VIH
- Citomegalovirus

6.3. Otros agentes: toxoplasma gondii

6.4. Otras causas: Sarcoidosis

Enfermedades autoinmunes

6.5. Metástasis de tumores sólidos. Son ganglios indoloros, de consistencia aumentada, ubicados en el sitio de drenaje linfático del tumor.

7. EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

El ideal es hacer el diagnóstico en etapas iniciales de la enfermedad. Como la diseminación se produce por vía linfática retrógrada, el compromiso ganglionar avanza generalmente desde el cuello hacia el abdomen, pudiendo infiltrar por vecindad pared torácica, pulmón, pericardio o médula ósea.

El pronóstico del Linfoma de Hodgkin depende principalmente de la **etapa clínica** al diagnóstico. La histología tiene poco valor pronóstico.

Las etapas localizadas tienen excelente pronóstico y el objetivo es reducir la toxicidad tardía relacionada al tratamiento.

Para etapas avanzadas, se ha descrito un score de 7 factores pronósticos adversos, Índice de Hasenclever, que predicen fracaso a tratamiento: sexo masculino, edad >45 años, etapa IV, hemoglobina <12 gr/dl, albúmina <3.5 gr/dl, leucocitosis >15.0 xmm³ y linfocitopenia <0.6 xmm³ (3). Para estos casos hay necesidad de terapias más efectivas (4).

8. TRATAMIENTO

El tratamiento se basa en la quimioterapia, radioterapia y la combinación de ambas. Como se trata de un tumor que afecta a personas jóvenes, muy sensible a ambas terapias y con altas tasas de curación, el objetivo es realizar tratamientos efectivos, con la menor toxicidad posible.

Etapas localizadas: I y II.

Se tratan con 3 ciclos de quimioterapia ABVD (doxorrubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina) más radioterapia de campos comprometidos. (5). La sobrevida es de 90 % a 5 años. (Chile 82%) (2)

Etapas avanzadas : III y IV

Se tratan con 6-8 ciclos de quimioterapia ABVD. La sobrevida es de 76% a 5 años. (Chile 70%) (2). Puede asociarse radioterapia en zonas voluminosas al diagnóstico o ganglios residuales.

Recaída. El pronóstico depende si la recaída ocurre antes o después de 1 año de remisión. Debe tratarse agresivamente con quimioterapia en altas dosis. Se realiza esquemas de quimioterapia tipo ESHAP, ICE o DHAP y luego se procede a realizar un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Se logra tasas de curación de alrededor de 40-50%. (6).

Evaluación del tratamiento: mensualmente, examinando las áreas ganglionares comprometidas, escaner a los 3 meses y después de finalizado el tratamiento. Control de biopsia ósea, si era positiva. (7).

- Remisión completa. Si hay desaparición de toda evidencia de enfermedad.
- Remisión parcial. Si hay reducción >50% de masas.
- Enfermedad estable. Si hay reducción <50% de masas.
- Progresión. Si hay aparición de nuevas lesiones.

9. RECOMENDACIONES

Sospechar la presencia de un linfoma de Hodgkin en una persona joven, con adenopatías indoloras, cervicales o axilares, >2 cm, que no regresan después de 4-6 semanas.

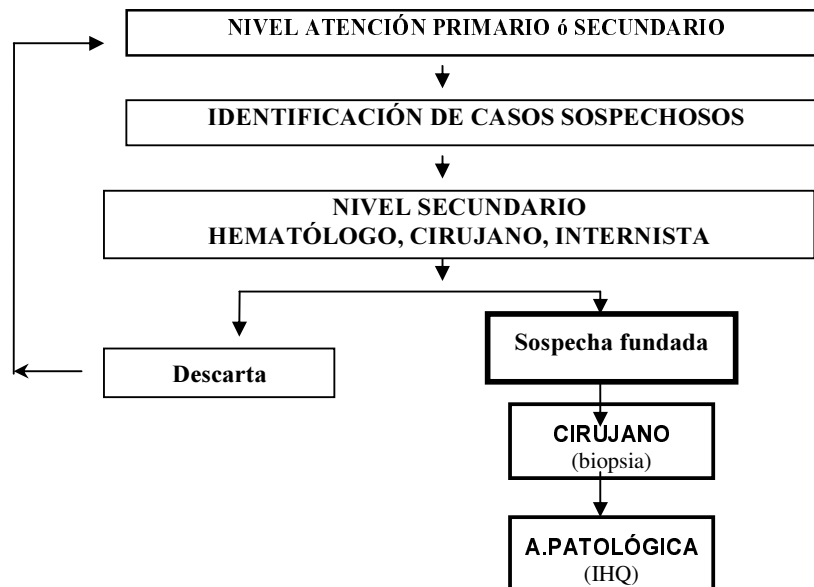
Solicitar exámenes de laboratorio de rutina como hemograma, pruebas hepáticas, serología para VIH y radiografía de tórax.

Tomar biopsia ganglionar lo más rápido posible, ya que el pronóstico es excelente, con tasas de curación de 90%, si se diagnostica en etapa localizada.

10. DERIVACIONES

Los pacientes en que se sospeche un linfoma, deben derivarse a un nivel secundario, es decir, a un hospital, idealmente a un cirujano para realizar la biopsia ganglionar, lo mas rápido posible. También puede derivarse a un especialista hematólogo, para confirmar o descartar la posibilidad de linfoma y en caso fundado solicitar los exámenes de etapificación, simultáneamente con la solicitud de biopsia quirúrgica.

Los pacientes en mal estado general, debe enviarse a hospitalizar, para realizar un estudio diagnóstico rápido.



11. BIBLIOGRAFÍA

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW (eds). WHO classification of tumours of Haematopoietic and Lymphoid tissues. IARC Press, Lyon, France, 2008.
2. Cabrera ME, García H, Lois V, León A, Peña K, Rossle A, et al. Linfoma de Hodgkin en Chile. Experiencia de 15 años del Programa de Cáncer del Adulto. Rev Med Chile 2007; 135: 341-350.
3. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. N Engl J Med 1998; 339:1506-14.
4. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, Lathan B, Paulus U, Hasenclever D, et al. On behalf of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. N Engl J Med 2003; 348:2386-95.
5. Bonadonna G, Bonfanti V, Viviani S, Di Russo A, Villani F, Valgussa P. ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: long-term results. J Clin Oncol 2004; 22:2835-41.
6. Tarella C, Cuttica A, Vitolo U, Liberati M, Di Nicola M, Cortelazzo S, et al. High-dose sequential chemotherapy and peripheral blood progenitor cell autografting in patients with refractory and/or recurrent Hodgkin's lymphoma: a multicenter study of the intergruppo Italiano Linfoma showing prolonged disease free survival in patients treated at first recurrence. Cancer 2003; 97:2748-59.
7. Cheson B, Pfister B, Juweid ME, Gascoyne R, Specht L, Horning S, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol 2007; 25:579-586.

12. CASO CLINICO

Mujer de 19 años que inició aumento progresivo de región cervical izquierda, indolora de 5 meses de evolución y luego sollevamiento de la unión condroesternal derecha. Presentaba fiebre vespertina de hasta 38°C, sudoración nocturna, sin baja de peso.

Exámen físico: mesomorfa, piel rosada, adenopatía supraclavicular derecha gomosa de 3x2 cm diámetro, sin otros ganglios periféricos. Parrilla costal se observa aumento de volumen firme en unión condroesternal derecha a nivel del 4º arco costal anterior. Abdomen, hígado y bazo no se palpan. Extremidades sin edema.

Laboratorio: hemograma: Hb 11 g/dl, leucocitos 5.6 xmm³, plaquetas 210.0 xmm³, VHS 45 mmh; bilirrubinemia 1.0 mg/dl, GPT 34 mg/dl, GOT 28 mg/dl; creatinina 0.8 mg/dl; albúmina 4.1 g/l; serología VIH (-).

TAC torax: masa en mediastino anterior de 16 cm diámetro mayor, que hace presión y levanta la región esternal.

TAC abdomen normal.

Biopsia de ganglio supraclavicular: Linfoma de Hodgkin clásico, tipo esclerosis nodular.

Biopsia ósea: sin infiltración.

Pregunta 1: ¿Cuál es la etapa clínica de este caso?

- a) I A.
- b) III B
- c) IV B
- d) II B**
- e) II A

Comentario:

La etapa clínica es II B, porque que existe compromiso solo arriba del diafragma. No es IV porque el compromiso del esternón se debe a infiltración por vecindad de la masa mediastínica y no es un compromiso a distancia.

Es B, porque presenta síntomas generales como fiebre y sudoración.

Pregunta 2: ¿Cuál es el tratamiento indicado?

- a) quimioterapia exclusiva
- b) quimioterapia + radioterapia**
- c) trasplante autologo
- d) radioterapia exclusiva
- e) quimioterapia + trasplante autologo

Como se trata de una etapa localizada se debe tratar con quimioterapia ABVD 4 ciclos y luego radioterapia en campos comprometidos, es decir, en cuello y mediastino. La radioterapia o quimioterapia exclusivas son insuficientes y el trasplante autólogo debe reservarse si no hay una remisión completa o si recae posteriormente.