

BASES DE LA MEDICINA CLÍNICA

Unidad 15:
HEMATOLOGÍA

Tema 15.7:
SD. LINFOPROLIFERATIVOS II

Dra. María Elena Cabrera C.



Sd. Linfoproliferativos 2. Dra. María Elena Cabrera C.

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

1. INTRODUCCIÓN

LINFOMA NO HODGKIN

Los linfomas no Hodgkin (LNH) son proliferaciones malignas del tejido linfático que se diferencian del Linfoma de Hodgkin por una variedad de características clínicas e histológicas (ver Cap. 5 Linfoproliferativos parte 1). Son un grupo heterogéneo de enfermedades, incluye enfermedades muy diversas. Afecta principalmente a personas mayores y fuera del compromiso ganglionar, a menudo compromete tejidos extra nodales.

2. EPIDEMIOLOGÍA

El linfoma no Hodgkin (LNH) es una enfermedad de personas mayores. La mayor prevalencia está entre 45 y 70 años, media 54 años.

- incidencia :
 - . tasa internacional¹ : 16,0 por cien mil hab.
 - . tasa chilena estimada²: 6,9 por cien mil hab.

No se sabe la causa del aumento del número de casos de LNH, que es independiente de la emergencia de la epidemia del SIDA, ya que las personas con inmunodeficiencia tienen más riesgo de desarrollar linfoma. Quizás se deba simplemente al envejecimiento de la población, ya que este linfoma aumenta con la edad, como la mayoría de las neoplasias sólidas.

¹ Año 2003 Estadística IARC

² Estimación PANDA, Base de Datos 1988-2004

3. ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La etiología de la mayoría de los LNH es desconocida.

Sin embargo, hay evidencia que la estimulación antigénica prolongada por infecciones virales o bacterianas, aumenta la probabilidad de desarrollo de linfoma. Hay varios ejemplos:

- Pacientes con infección por **virus de inmunodeficiencia humana (VIH)** tienen un mayor riesgo de desarrollar linfomas.
- Pacientes con inmunodeficiencia adquirida por uso prolongado de **drogas inmunosupresoras**, en receptores de transplante de órganos sólidos tiene un riesgo aumentado para desarrollar linfomas.
- Niños con linfoma de Burkitt en África, tienen integrado el **virus de Epstein Barr (VEB)** en las células malignas en el 90% de los casos.
- La leucemia/linfoma T del adulto, está asociada al **retro virus humano HTLV-1** en el 100% de los casos.
- Linfoma gástrico asociado a mucosas (MALT), está asociado a la infección por la bacteria **Helicobacter pylorii**.
- Linfoma primario de derrames, está asociado al **virus herpes HHV8**.

Se ha identificado alteraciones citogenéticas recurrentes en algunos linfomas, que comprometen genes específicos.

- Linfoma folicular: t(14;18), gen de Ig y Bcl2.
- Linfoma del manto: t(11;14), gen Bcl1 y ciclina D1.
- Linfoma de Burkitt: t(8;14), gen c-Myc y gen de Ig.
- Linfoma anaplástico células grandes: t(2;5), gen Alk.

4. CUADRO CLÍNICO

Al igual que el Linfoma de Hodgkin, 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 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, puede haber hepatoesplenomegalia, compromiso amigdaliano, tumor mediastínico o abdominal.

Fig. 1 Hombre 62 años con linfoma células grandes B, compromiso cervical y supraclavicular extenso.

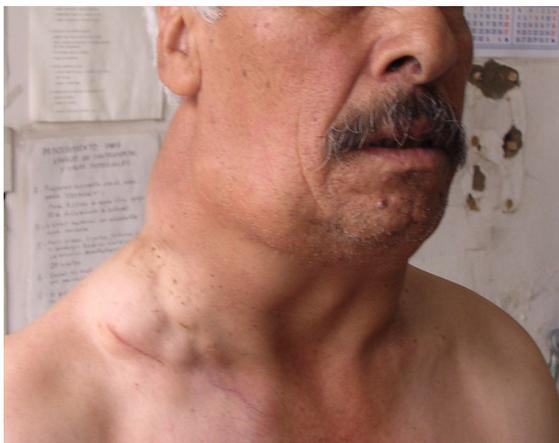


Fig. 2. Hombre de 23 años, VIH (+) con linfoma células grandes B, variedad plasmoblástica, en cavidad oral.

5. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del Linfoma no 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 no Hodgkin se describe en la Tabla 1.

Existen diferencias en los subtipos histológicos en diferentes partes del mundo. Así, en el mundo occidental, Europa y USA. Predominan los linfomas de células B (80-90%), en Asia y países de menor desarrollo socioeconómico, aumentan los linfomas T (15-30%).

La etapificación clínica, basada en la clasificación de Ann Arbor, es la misma que para linfoma de Hodgkin y se describe en el capítulo Sd. Linfoproliferativos 1. (Tabla 3).

Los exámenes necesarios para la etapificación clínica, son los mismos que para linfoma de Hodgkin y se describen en el capítulo Sd. Linfoproliferativos 1, (Tabla 4).

4. CUADRO CLÍNICO

En el aspecto clínico se observan claramente 2 formas clínicas de linfoma no Hodgkin. (2)

4.1. Linfomas indolentes: se observan principalmente en personas mayores, la histología más común es el **linfoma folicular**. Constituye el 20% de todos los linfomas no Hodgkin.

4.2. Linfomas agresivos: se observan en personas jóvenes o mayores, la histología más común es el linfoma **difuso de células grandes B**. Constituye el 40% de todos los linfomas no Hodgkin.

En la tabla siguiente se describen las diferencias entre las 2 formas.
 Tabla 1.

	Indolentes	Agresivos
Curso clínico	Lento (meses/años)	Rápido (semanas)
Edad	> 50 años	< 50 años
Etapas al diag.	Avanzada (III/IV)	Localizada (I/II)
Inicio	nodal	Extranodal 30%
Histología	Cels pequeñas	Cels grandes
Pronóstico	bueno pero incurables	curables
Sobrevida media	7 años	3 años

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA

La clasificación de la OMS (2008), subdivide los linfomas en: (1)

1. Neoplasias **células B**: inmaduras: leucemia linfoblástica aguda.
 maduras: incluye todos los linfomas B.
2. Neoplasias **células T**: inmaduras: leucemia linfoblástica aguda T
 maduras: incluye todos los linfomas T.

Tabla 2.

Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2008) (se menciona solo los subtipos más frecuentes), * más frecuentes.

1. Neoplasias de células B

Neoplasias de precursores B

Leucemia/Linfoma linfoblástico de precursores B

Neoplasias B maduras

Leucemia linfática crónica/linfoma linfocítico (10%) *

Linfoma zona marginal B: extranodal (MALT) y esplénico de linfocitos vellosos

Linfoma folicular (20%) **

Linfoma del manto

Linfoma difuso células grandes B (40%) ***

Linfoma de células pequeñas no hendidas o Burkitt

2. Neoplasias de células T y NK

Neoplasias de precursores T

Linfoma linfoblástico/leucemia linfoblástica T

Neoplasias T y NK maduras

Leucemia/Linfoma T del adulto asociada a HTLV-1

Linfoma extranodal T/NK tipo nasal

Micosis fungoide/Síndrome de Sezary

Linfoma primario cutáneo T, CD30+: anaplásico células grandes

Linfoma periférico T, no especificado

3. Desórdenes linfoproliferativos asociados a inmunodeficiencia

Linfomas relacionados al virus de inmunodeficiencia humana

Desórdenes proliferativos post trasplante

5. DIAGNÓSTICO

Se realiza igual que para linfoma de Hodgkin. Clase Sd. Linfoproliferativos 1.
La etapificación clínica y los exámenes se realizan igual que para linfoma de Hodgkin. Clase Sd. Linfoproliferativos 1, Tablas 3 y 4 respectivamente.

Fig. 3. Biopsia ganglionar de linfoma folicular, se observa la formación de folículos o nódulos.

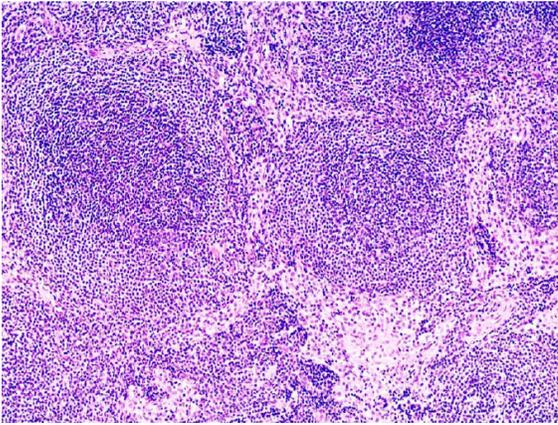


Fig. 4. Biopsia de linfoma de células grandes.

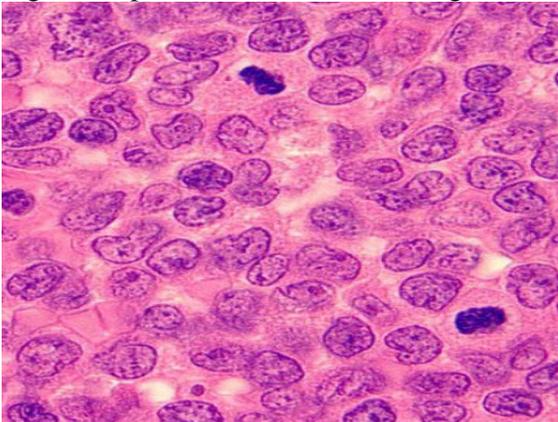
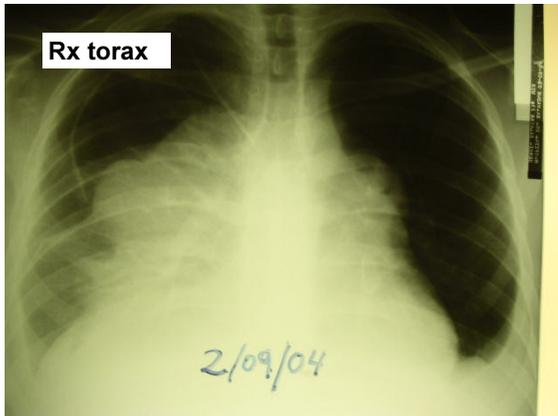


Fig. 5 Radiografía de tórax de paciente con linfoma linfoblástico T. Se observa una gran masa mediastínica, asimétrica.



6. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Como se trata de personas mayores, el diagnóstico diferencial debe hacerse principalmente con metástasis de neoplasias sólidas.

Semiológicamente, las adenopatías de los linfomas se describen en el capítulo de Hodgkin: son ganglios gomosos, móviles, no adheridos a planos profundos. En cambio, las metástasis de tumores sólidos son de consistencia firme y pueden adherirse a planos profundos. Ambos son indoloros.

7. EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

El **pronóstico** del linfoma no Hodgkin depende de la **histología**, más que de la etapa clínica, a diferencia del Hodgkin. Además, dentro de los linfomas agresivos se han identificado otras variables pronósticas importantes, las que se conocen como Índice pronóstico Internacional o IPI.

Tabla 3.

Factores pronósticos en linfomas agresivos:
 Índice pronóstico internacional (IPI) (3)

Factor	Pronóstico adverso
Edad	>60 años
Etapa	III y IV
LDH	elevada
Nº sitios extranodales	>2
Performance status	= ó > 2

Buen pronóstico: IPI 0,1 2.

Mal pronóstico : IPI 3,4,5.

Los pacientes VIH positivos tienen menor sobrevida, debido a la poca tolerancia a la quimioterapia y mayor riesgo de infecciones.

8. TRATAMIENTO

El tratamiento de los linfomas no Hodgkin se basa en la quimioterapia, radioterapia y en los agentes biológicos como los anticuerpos monoclonales.

La **quimioterapia** puede utilizarse como monodroga (1 sola droga) o más frecuentemente una combinación de drogas o poliquimioterapia. (4)

Los linfomas son muy sensibles a la **radioterapia**, sin embargo, los linfomas no Hodgkin se consideran enfermedades diseminadas, por lo tanto su valor es limitado.

Los **agentes biológicos o inmunoterapia** como los anticuerpos monoclonales han demostrado aumentar el efecto de la quimioterapia, al usarlos asociados a la quimioterapia. El mejor ejemplo es el rituximab o anti CD20, que destruye linfocitos CD20 positivos, presente en los linfomas de estirpe B.

8.1. Tratamiento de Linfomas indolentes.

A. **Etapas localizadas: I-II** (Sobrevida global 80%)

- Radioterapia
- Quimioterapia : COP ó R-COP

B. **Etapas avanzadas : III-IV** (Sobrevida global 60%)

- Asintomáticos: solo observación.
- Sintomáticos: Clorambucil > 70 años
R-COP < 70 años.

8.2. Tratamiento de Linfomas agresivos células B.

A. **Etapas localizadas: I-II** (SG 80%)

- Quimioterapia 4 ciclos R-CHOP + RT localizada

B. **Etapas avanzadas : III-IV** (SG 50%)

- Quimioterapia 6-8 ciclos R-CHOP. (5,6)

8.3. Tratamiento de Linfomas agresivos células T.

- Quimioterapia 6-8 ciclos CHOP.

LINFOMAS GASTROINTESTINALES

El tracto gastrointestinal es la localización extranodal más frecuente en linfomas no Hodgkin. La ubicación más común, es el estómago (2/3) y el resto en intestino delgado, colon y recto.

Existen 2 subtipos histológicos más frecuentes:

Linfoma difuso de células grandes y linfoma MALT.

a) **Linfoma difuso de células grandes B gástrico**, etapas localizadas, I E o II
E: se trata igual que los linfomas de células grandes B, 4 ciclos R-CHOP, más radioterapia local.

Las etapas avanzadas, III y IV, igual que los linfomas nodales, con 6 R-CHOP, sin radioterapia.

Si se detecta presencia de *Helicobacter pylori* (HP), se hará erradicación después de terminado el tratamiento.

b) **Linfoma MALT gástrico.**

La mayoría se presenta en etapa I E (sólo pared gástrica) o II E (con ganglios regionales). Generalmente se detecta la presencia de infección por *helicobacter pilori* (HP). El pronóstico es excelente. Las lesiones desaparecen en el 90% de los casos, solo con tratamiento antibiótico para erradicación HP (claritromicina, amoxicilina y omeprazol).

Linfoma y VIH

La mayoría de los pacientes presentan linfomas agresivos, de células grandes B o linfoma de Burkitt. Deben tratarse simultáneamente con terapia antiretroviral, si no la estaban recibiendo. La sobrevida es inferior a pacientes inmunocompetentes.

Evaluación del tratamiento:

Se hace igual que para linfoma de Hodgkin.

Mensualmente, examinando las áreas ganglionares comprometidas, escaner a los 3 meses y después de finalizado en tratamiento. Control de biopsia osea, 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.

Leucemia linfática crónica

La clasificación de la OMS, la incluye junto al linfoma linfocítico. Sin embargo, es una entidad clínica independiente.

Es la leucemia más común en adultos mayores de 50 años en occidente. Es una neoplasia de linfocitos B, que expresan debilmente Ig de superficie. Tiene un curso indolente. Es asintomática en el 20% casos y puede un hallazgo de laboratorio en una persona mayor. Los casos sintomáticos, se presentan igual que un linfoma con adenopatías generalizadas y visceromegalia.

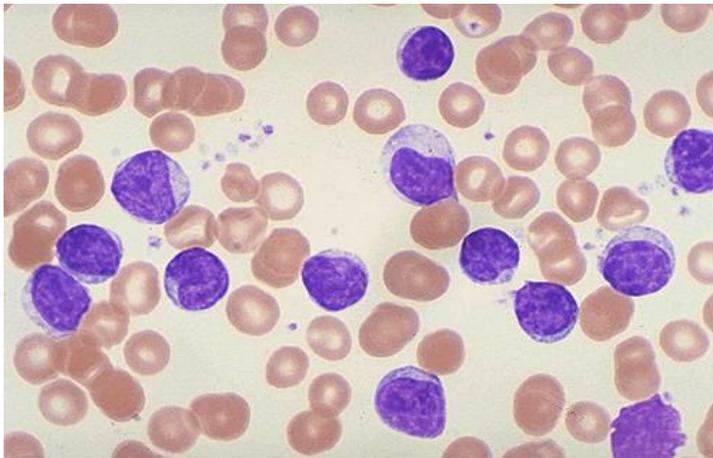
El hemograma muestra una linfocitosis >5.000 xmm³, con presencia de linfocitos pequeños maduros. El inmunofenotipo muestra expresión de antígenos de estirpe B como CD19, pero coexpresa CD5, que es un antígeno de estirpe T.

Una gran mayoría de los casos no requiere tratamiento, solo observación, si aumenta el número de leucocitos al doble en menos de 6 meses, aparece

anemia o trombocitopenia o síntomas como sudoración y baja de peso, debe tratarse.

El tratamiento más utilizado en personas mayores es el clorambucil oral. En menores o si fracasa el primero, se puede utilizar análogos de las purinas como la fludarabina o esquema de linfomas como COP o CHOP. La sobrevida media es de 8-10 años.

Fig. 6. Frotis de sangre periférica de leucemia linfática crónica. Los linfocitos son pequeños de cromatina condensada.



9. RECOMENDACIONES

Sospechar la presencia de un linfoma no Hodgkin en una persona adulta con adenopatías indoloras, cervicales, axilares y/o inguinales, >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 y biopsia de ganglios patológicos.

Sospechar la presencia de un linfoma no Hodgkin en una persona joven, con adenopatías indoloras de rápido crecimiento o un varón con un síndrome de vena cava superior.

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 más 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, deben enviarse a hospitalizar, para realizar un estudio diagnóstico rápido. Aproximadamente la mitad de los pacientes con linfoma no Hodgkin requieren hospitalización, por complicaciones de la enfermedad, síndrome de vena cava superior, obstrucción de vía aérea, derrame pleural, hemorragia digestiva, obstrucción intestinal o anemia por infiltración de médula ósea.

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. Hematología. Editora. Linfomas no Hodgkin. Osorio G. Ed. Mediterráneo, 2008, Chile, pp
3. Shipp MA, Harrington D, Anderson J, et al. Development of a predictive model for aggressive lymphoma: The international NHL prognostic factors project. N. Engl J Med 1993; 329: 987 – 994.
4. Fisher, RL., Gaynor, ER., Dahlborg, S., et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1993; 328:1002-6
5. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, Solal-Celigny P, Bouabdallah R, Fermé C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol 2005; 23:4117-26.
6. Pfreundschuh MG, Trumper D, Ma A, et al. Randomized intergroup trial of the first-line treatment for patients ≤ 60 years with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma (DLBCL) with a CHOP-like regimen with or without the anti-CD 20 antibody rituximab - early stopping after the first interim analysis. J Clin Oncol 2004; 23, Suppl 14: 6500a (abstr).
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.
8. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Non-Hodgkin's lymphoma, V.3.2008. Available at www.nccn.org. Accessed October 29, 2008.

12. CASO CLÍNICO

Mujer de 68 años consulta en el policlínico de medicina, por haber notado aumento de volumen cervical, axilar e inguinal bilateral en forma progresiva, indoloros, en los últimos 7 meses. Notó además, sudoración nocturna, sin fiebre y baja de peso de 9 kilos en los últimos 5 meses. Antecedentes de Hipertensión arterial desde hace 4 años, bien controlada con enalapril.

Al examen físico: buen estado nutricional, palidez moderada de piel y mucosas, ganglios palpables de 4x3 cm en región cervical derecha, 2x2 cm en axila derecha e izquierda y varios de 2x1 cm en ambas regiones inguinales. Hígado en el reborde y bazo a 3 cm bajo el reborde costal. Extremidades: leve edema pierna izquierda.

Pregunta ¿Cuál es la conducta a seguir en esta paciente?

- A Hospitalizarla inmediatamente
- B Enviarla a cirugía a tomar una biopsia ganglionar**
- C Controlarla en 3 meses más
- D Indicar diuréticos, corticoides y control en 1 mes.
- E Indicar una transfusión de glóbulos rojos

Respuesta correcta: B.

Comentario:

La conducta correcta es enviarla a tomar una biopsia ganglionar, ya que la primera posibilidad es un linfoma de tipo indolente. La biopsia es el examen más importante y el pronóstico depende del subtipo histológico.

No se debe indicar corticoides, porque altera la histología, ya que los esteroides son linfólitos. La transfusión de glóbulos rojos está indicada sólo si hay anemia sintomática. La paciente es ambulatoria, por lo tanto puede realizar el estudio en forma ambulatoria.