

Linfomas No Hodgkin: Etiopatogenia y Clasificación Clínicopatológica

Autores: Dr. Miguel Cedeño V.*, Dr. José Espinoza P.**, Dr. Francisco Ceballos E.***

*Médico del Postgrado de Oncohematología ION-SOLCA
Universidad de Guayaquil

** Médico Hematólogo
Fundación Jimenez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid

*** Jefe Departamento Medicina Interna ION-SOLCA

Abstracto

El término linfoma no Hodgkin, identifica un grupo heterogéneo de desórdenes linfoproliferativos, que comprende un amplio número de diversas neoplasias linfoides, que pueden ser reconocidas en base de su morfología, inmunofenotipo y características genéticas. Estas neoplasias linfoides pueden ser tipificadas de acuerdo a varios principios, incluyéndose aquellos postulados normales homólogos en el sistema inmunológico, las características morfológicas y la historia natural. Para los practicantes de oncología, la más práctica clasificación de las neoplasias linfoides está de acuerdo al comportamiento clínico predictivo.

Palabra Clave: Linfoma No Hodgkin

Abstract

The term non-Hodgkin's lymphomas identifies a heterogeneous group of lymphoproliferative disorders, includes a large number of distinct lymphoid neoplasms that can now be recognized on the basis of morphologic, immunophenotypic, and genetic features. These lymphoid neoplasms can be sorted according to various principles, including their postulated normal counterparts in the immune system, their morphologic characteristic, and their natural histories. For practicing oncologists, the most practical sorting of the currently recognized lymphoid neoplasms is according to predicted clinical behavior.

Key words: Non-Hodgkin's Lymphomas

Consideraciones Generales

Los linfomas no Hodgkin (LNH) constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias que tienen un origen multicéntrico a partir de las células linfoides situadas en las distintas áreas existentes en los ganglios linfáticos o en el sistema linfoide extraganglionar.

Debido a su diversidad histopatológica fue necesaria la realización de clasificaciones que al inicio se basaron fundamentalmente en la arquitectura y citología ganglionar, destacando la de Rappaport (1966). Posteriormente, Lukes y Collins (1974) y Lennert (Kiel, 1975) los cuales añadieron a la morfología estudios inmunológicos que permitían distinguir la

estirpe linfoide B o T. Estas clasificaciones contribuyeron en su momento a entender y organizar mejor a los linfomas, pero no existía correlación ni homogeneidad entre ellas.

En 1982, una conferencia organizada para resolver las diferencias entre las distintas clasificaciones dio lugar a la clasificación histológica de la formulación de trabajo (working formulation -WF-), que surgió del estudio histológico de 1.175 pacientes considerando también su clínica y evolución. Esta clasificación se ha utilizado a lo largo de estos años sobre, pero desde su publicación, la WF recibió muchas críticas por parte de los patólogos, por su inexactitud histológica y por una poco eficiente exactitud histológica en la consideración de los subtipos histológicos de estirpe T.

Por el contrario, entre los clínicos fue más unánime su aceptación, por la información pronóstica que proporcionaba, dependiendo de si era de alto, intermedio o bajo grado de malignidad, permitiendo la administración de los distintos protocolos terapéuticos en función del pronóstico, pero actualmente debería realizarse en función del grado histológico.

Los adelantos terapéuticos han repercutido sobre todo en el pronóstico de los de grado intermedio y alto de malignidad, de tal forma que actualmente son curables en un alto porcentaje, superando en supervivencia a los de bajo grado de malignidad

Correspondencia y separatas:

Dr. Francisco Ceballos E.
Servicio de Oncología Clínica.
ION-SOLCA
Av. Pedro Menéndez Gilbert (junto a la Atarazana)
Guayaquil-Ecuador

© Los derechos de autor de los artículos de la revista Oncología pertenecen a la Sociedad de Lucha contra el Cáncer SOLCA.
Sede Nacional, Guayaquil - Ecuador



histológica, mayoritariamente incurables.

En 1994 se creó la clasificación REAL (Revised European American Classification of Lymphoid Neoplasms) con el objetivo de unificar los criterios anatomopatológicos existentes con las técnicas morfológicas, inmunológicas y moleculares actuales y definir mejor las nuevas entidades surgidas.

Etiopatogenia

El origen de los LNH es aún desconocida y probablemente multifactorial. Sin embargo, hay varios factores que sugieren posibles relaciones causales, que es el resultado de estudios epidemiológicos y de los avances realizados a nivel molecular que proporcionan diversas teorías, hoy por hoy, aún en investigación. Por ejemplo la incidencia de estos linfomas aumenta en los pacientes inmunodeprimidos (como en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida o receptores de trasplantes renales) y en los que presentan sistemas inmunitarios hiperfuncionantes.

Por lo tanto existen virus que pueden causar linfomas específicos, actuando de manera directa, estimulando la proliferación de los linfocitos que infectan, o indirectamente favoreciendo un estado de inmunodepresión con la alteración de los mecanismos de control inmunológico. Así, el linfoma de Burkitt africano se asocia con la infección del virus de Epstein-Barr (VEB), el HTLV-1 con la leucemia/linfoma T del adulto y el HHV-8 en los linfomas de "cavidades" que se están describiendo en pacientes con SIDA.

Existen alteraciones cromosómicas específicas en algunos linfomas, por ejemplo, la t(8;14) (q24;q32) en el linfoma de Burkitt, o en algunos pacientes, con una variante t(8;22) o una t(8;2). Todas estas traslocaciones afectan al protooncogén c-myc. Alrededor del 35% de los LNH foliculares de células B presentan una t(14;18), y se considera que el 60% de los LNH tienen un marcador cromosómico 14q+. La t(11;14) (q13;q32), con la consiguiente disregulación del protooncogén bcl-1, se detecta en un 40-60% de los LNH del manto. En los linfomas difusos de célula grande de novo, se ha detectado reordenamiento del protooncogén bcl-6, ubicado en el cromosoma 3, banda q27. En los linfomas anaplásicos (CD30+), la translocación asociada en un 15-25% de los casos es la t(2;5) (p23;q35) en la que se genera un gen de fusión denominado NPM/ALK (nucleofosmina/cinasa del linfoma anaplásico).

Presentación Clínica

La forma más común de presentación de los LNH agresivos del adulto es la presencia de adenopatías periféricas, de predominio cervical. En un buen porcentaje (20-25%) la afectación primaria puede ser extraganglionar. La sintomatología que produce varía según la zona afectada y la velocidad de crecimiento, que suele ser rápida. Muchos pacientes consultan por un ganglio linfático aumentado de tamaño o por una masa abdominal. En otros casos refieren alteraciones del aparato gastrointestinal o ureteral, manifestaciones sistémicas inespecíficas como fiebre, sudoración o prurito, pérdida de peso, malestar general. Por su importancia clínica debemos destacar el síndrome de vena cava superior, originado por compresión de dicha vena por las adenopatías situadas en el mediastino superior, provocando un estasis sanguíneo en cabeza, cuello y brazos. Se produce transformación

leucémica de los LNH en el 10 a 15% de los pacientes. La anemia hemolítica autoinmune Coombs positiva es más frecuente en los LNH que en la enfermedad de Hodgkin. A continuación se expondrá brevemente las características de presentación de los distintos subtipos histológicos de los LNH. Al final observese el cuadro I explicativo de los linfomas.

LINFOMAS AGRESIVOS

Linfoma Difuso B de célula grande: Es el más común de los linfomas agresivos en el adulto, siendo un 20-30% del total de los LNH. Se puede presentar a cualquier edad, con su máxima incidencia en la quinta década de la vida, con un ligero predominio del sexo masculino. Evolucionan rápidamente sin tratamiento.

Linfoma primario de mediastino: Es un tipo de linfoma de células grandes que se caracteriza clínicamente por afectar al timo, tener un componente esclerosante típico y ser localmente invasivo, como en el síndrome de vena cava superior. Es frecuente observarlo en personas jóvenes, tiene un curso evolutivo más agresivo que los otros linfomas de células grandes.

Linfoma folicular grado III: Es el menos común de los linfomas foliculares. Tiene un curso evolutivo similar a los linfomas agresivos. La mayor parte de los casos se presentan como enfermedad diseminada, en ocasiones con afectación gastrointestinal y de médula ósea.

Linfoma de Alto Grado B tipo Burkitt: Es el equivalente al linfoma de células pequeñas no hendidas tipo no Burkitt en la Working Formulation (WF). Tiene morfología intermedia entre los linfomas de Burkitt y los de célula grande y se asocian con cierta frecuencia al reordenamiento del protooncogén bcl-2.

Linfomas T periféricos: Es el equivalente a los linfomas difusos de célula pequeña hendida y difusos mixtos en la WF. Se llaman T periféricos por el fenotipo que expresan, CD4 o CD8, pero nunca ambos. Se suelen presentar con adenopatías generalizadas, con afectación frecuente de la piel e hígado. Pueden cursar con prurito y en las pruebas de laboratorio con eosinofilia. Son muy agresivos y aunque responden inicialmente bien al tratamiento quimioterápico, se asocian a un mayor número de recaídas.

Linfoma Anaplásico Ki-1: Este tipo de linfoma tendría correlación con el linfoma inmunoblástico. Aunque en la mayoría de los casos son T, pueden presentar inmunofenotipo nulo o B. Son positivos con los anticuerpos monoclonales CD30, LCA y EMA y suelen ser negativos para el Leu-M1. Antes del desarrollo de la inmunohistoquímica era frecuente diagnosticarlo de melanoma, carcinoma indiferenciado, histiocitosis o enfermedad de Hodgkin. Hay dos formas clínicas de presentación: una forma diseminada en la que existe afectación ganglionar que se acompaña de afectación extraganglionar sobre todo de piel, pulmón, aparato gastrointestinal, partes óseas y blandas y otra de afectación cutánea únicamente, de evolución más indolente, incluso con remisiones espontáneas. En la enfermedad sistémica, el pronóstico empeora, sobre todo en los estados avanzados, en mayores de 30 años.

Linfoma T angioinmunoblástico: Más conocido como linfadenopatía angioinmunoblástica con disproteinemia. Actualmente es aceptado como un linfoma T, a pesar de que puede tener un curso indolente en ocasiones, con buena respuesta a la administración de esteroides e incluso remisiones espontáneas. Su curso evolutivo es moderadamente agresivo, cursando con poliadenopatías, fiebre, rash cutáneo, en las pruebas de laboratorio



hipergammaglobulinemia policlonal, eosinofilia y anemia coombs positiva.

Linfoma angiocéntrico: Típicamente producen necrosis isquémica vascular. Clínicamente afectan la nasofaringe y pulmón, produciendo granulomas linfomatosos. Pueden afectar la piel, el riñón y el SNC, siendo poco frecuente la afectación ganglionar.

Linfoma Linfoblástico: Son clínicamente muy agresivos. Es más frecuente en niños y en adolescentes con predominio del sexo masculino. Pueden ser de estirpe B o T, siendo necesario el inmunofenotipo para su clasificación. Clínicamente el linfoma de inmunofenotipo B, suele presentarse como una leucemia aguda, o menos frecuente como un tumor sólido con afectación de la piel, adenopatías cervicales, y hueso, con o sin infiltración de la médula ósea. El linfoma de inmunofenotipo T, que deriva de los linfocitos pretímicos, se asocia con afectación mediastínica voluminosa, con afectación de sangre periférica, médula ósea y SNC. Es una entidad clínica indistinguible de la leucemia linfoblástica aguda, por lo que su tratamiento y pronóstico son similares.

Linfoma de Burkitt: También llamado de célula pequeña no hendida tipo Burkitt. Es de estirpe B, afecta más a niños y adolescentes, con predominio del sexo masculino. Se distinguen dos formas clínicas: endémica o africana y no endémica. En la primera, la mayoría de los pacientes presentan afectación mandibular y se asocia al virus de Epstein-Barr. En la no endémica, la forma de presentación más frecuente es la abdominal, con afectación del fleo, ciego o mesenterio, y en menor frecuencia el riñón, las glándulas adrenales y los ovarios.

Linfoma/Leucemia T del Adulto: Es el linfoma pleomórfico de células de mediano y gran tamaño, según la clasificación de Kiel, y en la actualidad se considera una variante con entidad clínica dentro de los linfomas T periféricos. Es producido por el virus HTLV-1 cuyo genoma se encuentra en las células neoplásicas. Cursan con hiperleucocitosis, hepatoesplenomegalia, lesiones osteolíticas, hipercalcemia y un rash cutáneo.

Linfoma del Manto: Según la WF se los incluía dentro de los linfomas difusos de célula pequeña hendida cuando se evidenciaba un contorno nuclear irregular o como linfoma linfocítico en los casos en los que la irregularidad no era tan evidente, y según la clasificación de Kiel, correspondería a los linfomas centrocítico, por esto se la clasificado frecuentemente dentro de los procesos linfoproliferativos crónicos "atípicos" y con un pobre pronóstico. Se conocen cuatro variantes en una biopsia ganglionar: manto-zona, nodular, difusa y blastoide, siendo las dos primeras las de mejor pronóstico, con una supervivencia libre de progresión de 5 años frente a 2 años de la variante blastoide, pero en general la supervivencia media está entre los 3 - 4 años. Clínicamente son muy agresivos, y se presentan en estadios avanzados con poliadenopatías, esplenomegalia, infiltración masiva de la médula ósea con o sin citopenias asociadas, y afectación del tracto gastrointestinal en forma de poliposis del colon o afectación del anillo de Waldeyer.

LINFOMAS NO HODGKIN INDOLENTES

Linfoma Linfocítico Difuso: Es frecuente la infiltración medular, por lo que su distinción con la leucemia linfocítica crónica es más bien arbitraria. El 95% de estos linfomas son de estirpe B con inmunofenotipo positivo para DR, CD19, CD20,

CD22, CD23 y CD5. Son negativos para el CD10. Presenta delección del cromosoma 13q14, habiéndose descrito también la trisomía 12 y la t(14;19) (q32,q13), con reordenamiento del oncogén bcl-3 que es un inhibidor de la actividad del factor de transcripción 1kB, en el 20% de los casos. Se ha descrito también la t(11;14) con reordenamiento del protooncogén bcl-1, pero estos sean probablemente LNH del manto.

Linfoma Linfocítico con diferenciación Plasmocitoide: Se caracterizan por una proliferación de linfocitos pequeños, junto con células linfoplasmocitoides y células plasmáticas que cursa habitualmente con paraproteína monoclonal IgM y que es superponible histológicamente a la macroglobulinemia de Waldenström, reservándose este nombre cuando existen síntomas de hiperviscosidad. Son CD19, CD20 y CD22 positivos, y CD5 y CD10 negativos. Se ha descrito la t(9;14) (p13,q32) con alteración del protooncogén PAX-5, de función desconocida.

Linfoma Folicular: Presentan en mayor o menor grado células grandes junto con linfocitos pequeños hendidos predominantes. Son CD10 positivos, y citogenéticamente presentan, t(14;18) (q32, q21.3) con sobreexpresión del protooncogén bcl-2, localizado en l cromosoma 18, en la banda q21.3. Su respuesta clínica al tratamiento y a la supervivencia se asemeja a los linfomas de grado intermedio según la WF.

Linfoma de la zona marginal: También llamado Linfoma MALT cuando afecta al tejido glandular epitelial de distintas localizaciones extraganglionares: digestiva, cutánea, parotídea, pulmonar, mamaria, conjuntival, etc., y monocitoide cuando la afectación es principalmente ganglionar. Son CD19, CD20 y CD22 positivos, y CD5 y CD23 negativos. Existe trisomía 13. El linfoma tipo MALT más frecuente es de localización gástrica y se asocia a infección por helicobacter pylori, y el de localización glandular a enfermedades autoinmunes como en la tiroiditis de Hashimoto o el síndrome de Sjögren. La mayoría de estos linfomas se diagnostican en estadios precoces, utilizándose en el caso de los gástricos, con fines de estadificación, la clasificación de Musshoff. Estos linfomas tienen un carácter indolente porque permanecen confinado en su lugar de origen durante largo tiempo, aunque pueden volverse invasivos y ser muy agresivos.

Cuadro 1: Clasificación clínica de los Linfomas No Hodgkin

NEOPLASIAS B		NEOPLASIAS T/NK	
I. LEUCEMIAS/LINFOMAS INDOLENTES			
LLC/L. linfocítico bien diferenciado B	LLC T	Leucemia de células grandes granulares T y NK	
L. linfoplasmocítico/inmunocitoma/EW		Micosis fungoide	
L. de tricoleucocitos		Leucemia/Linfoma crónica T del adulto (HTLV1+)	
L. de zona esplénica marginal*			
L. B de zona marginal			
- Extraganglionar (MALT)			
- Ganglionar (monocitoide)*			
L. folicular grado I y II			
II. LINFOMAS AGRESIVOS			
Leucemia prolinfocítica B	Leucemia prolinfocítica T		
Mieloma múltiple	L. T periférico inespecífico*		
L. del manto	L. angioinmunoblástico		
L. folicular grado III	L. angiocéntrico		
LDCG B	L. T intestinal		
L. medulastínico de células del timo	L. anaplásico de células grandes (tipo T y nulo)*		
L. B Burkitt-like*			
III. LEUCEMIAS/LINFOMAS MUY AGRESIVOS			
Leucemia/Linfoma precursores B linfoblásticos	Leucemia/Linfoma precursores T linfoblástico		
Leucemia/Linfoma B Burkitt	Leucemia linfoma T del adulto (HTLV1+)		
Leucemia de células plasmáticas			
*Entidades provisionales.			



Bibliografía

1. Murphy G, Lawrence W, Lenhard R, 1996. Oncología Clínica (American Cancer Society). Segunda Edición. 506-516.
 2. Herrera G, 1999. Oncología Clínica: Instituto Nacional de Cancerología. Primera Edición. 579-584.
 3. García J, 1998. Biología de los Linfomas. Primera Edición. 7-43.
 4. Boring C, Squires T, Tong T, Montgomery S. Cancer Statistics, 1994. Cancer Journal Clinic. 1990;40: 7-24.
 5. Wood M, 2000. Hematología y Oncología. Segunda Edición. 178-186.
 6. Sabrafen J, Besses C, Castillo R, Florensa L, Pardo P, Vives J, Woessner S, 1994. Hematología Clínica. Tercera Edición. 403-421.
 7. Aisenberg A, 1991. Hodgkin Disease. Filadelfia, Lea Febiger.
 8. Cabanillas F, 1991. Tratamiento de la Enfermedad de Hodgkin resistente a quimioterapia de primera línea. Sangre: 36 (Supl 3): 40.
 9. Urba W, Longo D. Hodgkin's disease. New England Journal Medicine, 1992; 326: 678-687.
 10. Banks P. The pathology of Hodgkin's disease. Seminars Oncology, 1990; 17: 683-695.
-

