



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Características clínico-epidemiológicas del linfoma no Hodgkin en niños y adolescentes

Clinical-epidemiological characteristics of non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents

Virgen Leticia Pupo Cruz ¹ <http://orcid.org/0000-0003-1031-994X>

Frank Miguel Hernández Velázquez ^{2*} <https://orcid.org/0000-0002-8769-752X>

Dayana María Fernández Sarmiento ³ <https://orcid.org/0000-0002-9786-7342>

Dra. Daimaris Rivas Vázquez ⁴ <http://orcid.org/0000-0002-5249-1452>

¹ Estudiante de 4to Año de Medicina. Alumno ayudante de Oncología.

² Estudiante de 3er Año de Medicina. Alumno ayudante de Medicina Interna.

³ Estudiante de 4to Año de Medicina. Alumno ayudante de Histología.

⁴ Especialista en primer grado en Anatomía Humana. Profesor auxiliar.

Correspondencia a: fmhernandezvelazquez@gmail.com

RESUMEN

Las neoplasias malignas de las células linfoides, llamadas linfomas, son tumores sólidos del sistema linfático que pueden tener diferentes formas de presentación. Entre ellos se describen el linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin. En el presente trabajo se realizó una revisión bibliográfica con el objetivo de caracterizar el linfoma no Hodgkin en niños y adolescentes en cuanto a su clínica y epidemiología. Para desarrollarlo se efectuó una búsqueda utilizando los principales gestores de la información y recursos disponibles en la Biblioteca Virtual de Salud, garantizándose la revisión de veinte referencias bibliográficas. Se



concluyó que en las edades pediátricas generalmente se presentan linfomas de alto grado como el linfoma de Burkitt, el linfoma difuso de células B grandes, el linfoma linfoblástico y el linfoma anaplásico de células grandes. Las manifestaciones clínicas son diversas a predominio de las lesiones en el sistema digestivo. El tratamiento más empleado es la quimioterapia CHOP/ rituximab.

Palabras clave: Linfoma no Hodgkin; Pediatría; Morbilidad.

ABSTRACT

Malignant neoplasms of lymphoid cells, called lymphomas, are solid tumors of the lymphatic system that can have different forms of presentation. These include Hodgkin's lymphoma and non-Hodgkin's lymphoma. In the present work, a bibliographic review was carried out with the objective of characterizing non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents in terms of its clinic and epidemiology. To develop it, a search was carried out using the main information managers and resources available in the Virtual Health Library, guaranteeing the review of twenty bibliographic references. It was concluded that high-grade lymphomas such as Burkitt lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma, lymphoblastic lymphoma, and anaplastic large cell lymphoma generally occur in pediatric ages. The clinical manifestations are diverse, with predominance of lesions in the digestive system. The most commonly used treatment is CHOP/rituximab chemotherapy.

Keywords: Non-Hodgkin lymphoma; Pediatrics; Morbidity.

INTRODUCCIÓN

El síndrome linfoproliferativo (SLP) es un grupo de trastornos de origen clonal, que afecta a las células linfoides, con características heterogéneas desde el punto de vista clínico, histológico y molecular. Las neoplasias malignas de las células linfoides conocidas como linfomas son tumores sólidos del sistema linfático.^{1, 2}



Estos surgen a partir de las células del sistema inmunitario en diferentes etapas de diferenciación, lo que resulta en una amplia gama de hallazgos clínicos, morfológicos e inmunológicos. Pueden tener diferentes formas de presentación, entre los cuales se describen el linfoma de Hodgkin (LH) y linfoma no Hodgkin (LNH).^{1, 2}

En 1832 Thomas Hodgkin publicó un artículo titulado: "Sobre algunos aspectos mórbidos de las glándulas absorbentes y el bazo" mismo que fue presentado por el Dr. Robert Lee ante la Sociedad Médico- Quirúrgica de Londres, ya que el Dr. Hodgkin aún no era miembro. En el artículo describió las historias clínicas y los hallazgos patológicos de seis pacientes, algunos de los cuales atendió personalmente pero son éxito en el St. Guy Hospital.^{1, 2}

Describió además, un caso adicional que reconoció mientras examinaba la colección de ilustraciones patológicas hechas por su amigo, el anatomista mórbido y artista consumado Dr. Robert Carswell. Estas ilustraciones ser exhibieron en la lectura de su artículo y curiosamente ser convirtieron en las primeras imágenes de anatomía patológica de una nueva enfermedad: el linfoma de Hodgkin.^{1, 2}

Estudios en décadas posteriores permitieron identificar nuevas variedades de linfomas, los cuales no compartían las mismas características histológicas al descubierto por el Dr. Hodgkin. Es por ello que se decidió llamar a todos estos como: Linfomas no Hodgkin o no hodgkinianos.^{1, 2}

El linfoma de Hodgkin solo representa el 10% del total de linfomas, mientras que los linfomas no Hodgkin el restante 90%. Nótese como, a pesar de que en ocasiones no se hace, cada vez que se habla de los tipos no hodgkiniano, lo correcto semánticamente sería hacerlo en plural, ya que este término incluye muchas formas diferentes de linfomas, cada uno con sus propias características en cuanto a epidemiología, etiología, clínica, inmunogenética y respuesta terapéutica. Por el contrario en los de tipo Hodgkin generalmente se nombran en singular.²

Los LNH, pueden originarse en tejidos no ganglionares como el tubo digestivo, constituyen un grupo heterogéneo de trastornos linfoproliferativos originados en



linfocitos B, linfocitos T y linfocitos NK. En el niño, a diferencia del adulto, tiene un cuadro histológico más restringido y alto grado de malignidad. Pueden presentarse en ganglios linfáticos y en sitios extraganglionares.^{2, 3}

Estos son de crecimiento rápido, con diseminación, en particular, a la médula ósea y al sistema nervioso central. Los linfomas de alto grado de malignidad, tienden a extenderse rápidamente y dan manifestaciones clínicas graves por su alto índice de crecimiento y proliferación celular, en edad pediátrica son muy infrecuentes las formas de bajo grado.^{2, 3}

La incidencia anual de los LNH está en torno a los cinco y siete casos por 100 000 habitantes. Constituyen la novena causa de cáncer en incidencia y mortalidad en el mundo; es la quinta causa de cáncer en los Estados Unidos. Su incidencia se ha incrementado en las últimas tres décadas. Ocupa el séptimo lugar en incidencia por tipo de cáncer tanto en hombres como mujeres, permanece estable en los últimos años.^{1, 2}

En general, la incidencia del LNH está aumentando en todos los registros. Afecta a más de un millón de personas al año en todo el mundo; ocupa el tercer tipo de neoplasias con mayor crecimiento anual después del cáncer de pulmón y el melanoma; y del presente siglo la quinta causa de muerte por cáncer en todo el planeta.^{3, 4}

En los niños y jóvenes menores de 20 años el LNH constituye aproximadamente del 7 al 10% de las causas de cáncer y son más frecuentes por debajo de los 10 años de edad. En Cuba, la tasa de incidencia de los LNH es de 1,6/100 000 habitantes; un promedio de 35 nuevos casos se diagnostican cada año, el 3 % en menores de 5 años, el 9 % entre 5 a 18 años y son muy raros en menores de 1 año de edad.^{3, 4}

En la provincia de Holguín, el comportamiento es similar para ambos sexos en los diagnósticos realizados de Linfoma no Hodgkin. Por grupos de edades prevalece el de 15 a 18 años para el sexo femenino y los de 10 a 14 años para el masculino, por lo que tiene una amplia prevalencia entre los 10 y 18 años.^{4, 5}



El linfoma no Hodgkin es considerado el más agresivo entre las neoplasias malignas del sistema linfático, su alta tasa de morbilidad y mortalidad suele afectar a niños y adultos, con mayor incidencia en los primeros. Los pacientes sobrevivientes presentan aumento del riesgo de mortalidad alejada producida por neoplasias secundarias, enfermedades crónicas recurrentes o progresivas y aumento de la morbilidad relacionada con múltiples órganos y sistemas que afectan la calidad de vida.^{4, 5}

Debido a la alta incidencia de esta entidad así como a la necesidad de un diagnóstico certero y un tratamiento oportuno para prevenir futuras complicaciones se decide realizar la presente revisión bibliográfica con el objetivo de caracterizar el linfoma no Hodgkin en niños y adolescentes en cuanto a su clínica y epidemiología.

Para ello se plantea el siguiente problema científico:

¿Cuáles son las características clínico-epidemiológicas del linfoma no Hodgkin en niños y adolescentes?

OBJETIVO

- ❖ Caracterizar el linfoma no Hodgkin en niños y adolescentes en cuanto a su clínica y epidemiología.

DESARROLLO

Los Linfomas no Hodgkin (LNH) son neoplasias primarias derivadas de linfocitos, que se manifiestan como tumores sólidos en ganglios linfáticos, estructuras orofaríngeas, bazo, submucosa gastrointestinal, hígado, médula ósea y pulmón. Independientemente de la naturaleza del tumor, todas las formas de linfoma tienen el potencial de extenderse a los tejidos del sistema fagocítico mononuclear por vía hematógena.¹



Afecta fundamentalmente a las células linfocitarias. Un 90% de ellos sobre los linfocitos B y el restante 10% sobre los linfocitos T, por lo que provoca trastornos en la inmunidad humoral. Entre los marcadores que se ven afectados encontramos el CD20 (correspondiente a los linfocitos B) y CD 3, 4, 8 (correspondientes a los linfocitos T). Debido a su difusión hematógena, su comienzo puede ser difuso. ²

En una etapa más avanzada, la afectación de la sangre crea un cuadro similar al de la leucemia. Los Linfomas no Hodgkin en niños, adolescentes y adultos jóvenes se caracterizan por diferencias relacionadas con la edad, biología del tumor y sobrevida, de ahí que pueda presentar en un gran espectro de manifestaciones clínicas. ^{3, 4}

Los niños generalmente presentan linfomas de alto grado, como el linfoma de Burkitt, el linfoma difuso de células B grandes el linfoma linfoblástico y el linfoma anaplásico de células grandes. Los subtipos histológicos de bajo grado, como el linfoma folicular, ocurren con menor frecuencia y su incidencia aumenta con la edad. El subtipo histológico de LNH en niños y adolescentes varía su distribución según raza y etnia, mientras que las tasas de sobrevida varían según el tipo histológico y la edad. ^{5, 6}

A pesar de las controversias en relación a la clasificación de los LNH, los criterios más aceptados son la Working Formulation, que presenta linfomas de grado bajo, intermedio y alto, con un pronóstico de supervivencia a diez años del 45%, 26% y 23% respectivamente. ⁷

Clasificación

La clasificación de los LNH ha ido cambiando a lo largo del tiempo, a medida en que se disponía de mejores herramientas: citomorfología en un principio, inmunohistoquímica y citogenética a continuación y, en la actualidad, biología molecular. Todavía, la clasificación de 2008 de la OMS es utilizada y permite alcanzar un amplio consenso entre los expertos de todas las nacionalidades. Esta incluye las siguientes: ^{6, 7}



- Neoplasias de precursores linfoides
- Linfoma linfoblástico T
- Linfoma linfoblástico B
- Neoplasias de células B maduras
- Linfoma de Burkitt
- Linfoma difuso de células B grandes
- Linfoma de células B mediastínico primario
- Neoplasias de células T maduras
- Linfoma anaplásico de células grandes.¹

Síntomas y Signos

El síntoma más común de un LNH es un bulto indoloro de los ganglios linfáticos superficiales del cuello, axila o ingle llamado adenopatía. Otros síntomas generales pueden incluir: fiebre sin causa aparente, sudor nocturno, cansancio constante, pérdida de peso sin causa aparente y anorexia, piel pruriginosa y petequias.¹

Estos síntomas no son señales seguras de un LNH, ya que también pueden estar ocasionados por otros trastornos, como gripe u otras afecciones. Es importante acudir a la consulta médica temprana, a fin de que cualquier enfermedad pueda diagnosticarse y tratarse tan pronto como sea posible. Inicialmente, el LNH puede no causar dolor y aparecer silenciosamente, provocando síntomas progresivos, dependiendo de su localización. En muchos casos, sobre todo cuando la proliferación del tejido linfático se produce en órganos internos, suele descubrirse accidentalmente al realizar estudios con otros fines diagnósticos.¹

Estadio Clínico

La extensión de la enfermedad tiene un papel fundamental en la selección del tratamiento y posible sobrevida del paciente. La determinación del estadio está



basado en la combinación de la estadificación clínica (interrogatorio, examen físico e imagenológico) y la patológica (biopsia de médula ósea, hígado). Desde 1989 se utiliza la clasificación de Cotswold: ^{1, 7}

- Estadio I (EI): Afectación de una región ganglionar aislada o afectación localizada de un órgano o sitio extralinfático (IE). Generalmente no presenta síntomas externos
- Estadio II (EII): Afectación de dos o más regiones ganglionares separadas o afectación de un órgano o sitio extralinfático asociado a sus ganglios regionales con o sin afectación de otras regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma (es decir, por encima o por debajo).
- Estadio III (EIII): Afectación de ganglios linfáticos a ambos lado del diafragma, lo cual puede estar acompañado por la afectación localizada de un órgano o sitio extralinfático asociado (IIIE) o del bazo (IIIS) o de ambos (IIIE+S).

Este estadio se subdivide en:

- * III1: Afectación del abdomen limitada al abdomen superior, por encima de la vena renal.
- * III2: Afectación de ganglios pélvicos o paraaórticos.
- Estadio IV (EIV): Afectación diseminada (multifocal) de uno o más órganos extralinfáticos con o sin ganglios afectados o afectación de un órgano extralinfático aislado con afectación ganglionar distante (no regional). Si se ha documentado la comprobación patológica de complicación de uno o más sitios extra linfáticos, se aplica el símbolo del sitio implicado seguido por el signo de más (+). N = ganglios H = hígado L = pulmón M = médula ósea S = bazo P = pleura O = hueso D = piel.

Subclasificación de los estadios (son aplicable a todos los estadios). ¹

A: ausencia de síntoma general.

B: presencia de síntomas generales (uno o más de los siguientes: pérdida de peso inexplicada del 10 % o más en seis meses previos al diagnóstico, sudoración nocturna, fiebre inexplicable con temperatura de 38 °C).



E: sitio extranodal único por contigüidad.

EC: estadio clínico

EP: estadio patológico

X: masa mediastinal mayor de 1/3 del diámetro máximo del tórax o cualquier área ganglionar mayor de 10 cm. ¹

Propósitos de los estadios clínicos: ¹

- Establecer con exactitud la extensión geográfica de la enfermedad.
- Determinar el estado de la enfermedad después del tratamiento (una vez que se realice los estudios de re evaluación).
- Facilitar la comparación de datos mediante un sistema simple que permita una evaluación interdisciplinaria y un trabajo en equipo esencial para planificar el tratamiento, al tener en cuenta las comorbilidades del paciente.

Etiología

La etiología en la mayoría de los linfomas es desconocida, pero hoy se conoce su origen viral. Se citan diferentes tipos de agentes virales en su etiología, como el virus de Epstein-Barr, el virus del Sida, y el virus HTLV-1, entre otros. El linfoma gástrico está, a menudo, ocasionado por la bacteria *Helicobacter pylori*. ³

También, dentro de los factores etiológicos, están las inmunodeficiencias, el uso de inmunosupresores que se emplean en el trasplante de órganos (enfermedad linfoproliferativa postrasplante), y la afectación por ciertos productos químicos como pesticidas, alimentos, disolventes o fertilizantes. ³

Entre los casos específicos que provocan el linfoma no Hodgkin se encuentra el pegivirus humano (HPgV), es un virus ARN de cadena positiva perteneciente a la familia *Flaviviridae*, género *Pegivirus*. Este agente se transmite vía parenteral y sexual, siendo los linfocitos la principal célula diana. ⁸



El HPgV está relacionado filogenéticamente con el virus de la hepatitis C (VHC), el cual pertenece a la misma familia pero dentro de un género diferente (*Hepacivirus*). Además de compartir homología en su organización genómica con VHC, el HPgV tiene la capacidad de generar infección persistente y también de modular la respuesta inmune innata.⁸

El HPgV tiene la capacidad de producir una infección persistente en alrededor de 25% de los individuos infectados, y se ha demostrado que puede ser detectado por períodos de hasta 16 años. Sin embargo, se han realizado muy pocos estudios en relación al potencial patogénico de este virus. En este sentido, estudios epidemiológicos han reportado que la infección por HPgV podría estar relacionada con el desarrollo de enfermedades linfoproliferativas, neoplasias hematológicas, y particularmente con ILNH.⁸

Por otra parte los pacientes trasplantados de órganos sólidos (TOS) tienen mayor riesgo de sufrir cáncer respecto a la población general, particularmente linfomas. En sujetos inmunocompetentes con tumores malignos, los linfomas corresponden a 4-5% de los cánceres, en TOS esta proporción aumenta hasta 21%. La incidencia del LNH es 10 veces mayor que en la población adulta no trasplantada, la de linfoma de Hodgkin (LH) es 4 veces mayor.⁹

En niños trasplantados este riesgo es hasta 120 veces mayor. Los receptores de injertos renales tienen una incidencia de enfermedad linfoproliferativa post trasplante (PTLD); en la sigla en inglés) de 0,8- 2,5%, menor a la de receptores órganos como pulmón, intestino o multiorgánicos que tienen una mayor incidencia. Los pacientes sometidos a un trasplante de riñón, cuyo sistema inmunológico está deprimido por inmunosupresores, desarrollan LNH de 40 a 100 veces más que la población general.⁹

Otro grupo vulnerable es el de los pacientes con VIH que tienen un alto riesgo de desarrollar LNH. En Europa, la prevalencia de LNH asociado con el SIDA aumentó del 3,6% al 5,4% entre las últimas décadas. La terapia antirretroviral redujo la incidencia de LNH. El tumor de Burkitt y los linfomas inmunoblásticos se han



clasificado como enfermedades relacionadas con el Sida desde principios de la década de 1980.⁷

Complicaciones clínicas

La artritis paraneoplásica se caracteriza por ser un cuadro de compromiso oligoarticular o poliarticular, generalmente asimétrica. Compromete grandes articulaciones, con predominio en extremidades inferiores y hasta un tercio se asociaba a neoplasia hematológica.¹⁰

Las vasculitis paraneoplásicas representan 5% de todas las vasculitis y se asocian hasta en 63% a malignidad hematológica. El LNH es responsable de alrededor de 9% de los casos. La vasculitis más frecuente es la cutánea leucocitoclástica, seguida de las sistémicas.¹⁰

La paniculitis corresponde a un grupo de trastornos inflamatorios que afecta la grasa subcutánea, expresados como nódulos eritematosos dolorosos principalmente de extremidades inferiores, aunque también pueden afectar tronco, cara e incluso cuero cabelludo. La etiología puede ser infecciosa, neoplásica, inmunológicas, entre otras.¹⁰

Como otras enfermedades inflamatorias de la piel, constituye un proceso dinámico en el que tanto la composición como la distribución del infiltrado inflamatorio pueden cambiar en el curso de unos pocos días. Las paniculitis asociadas a malignidad se han descrito en relación a LNH y leucemias agudas.¹⁰

La neurolinfomatosis (NL) se define como la invasión de los nervios craneales y las raíces nerviosas periféricas por leucemia o linfoma no Hodgkin (LNH) y se ha observado con mayor incidencia en el linfoma difuso de células B grande (DLBCL) y en linfoma folicular y afecta: el sistema nervioso periférico (SNP), las raíces nerviosas, los plexos y los nervios craneales.¹¹

Con una prevalencia no clara, se estima que se presenta en casi 0,2% de todos los pacientes con LNH. Las presentaciones más frecuentes son dolor por



neuropatía periférica, radiculopatía, neuropatía craneal, polineuropatía o mononeuropatía única o múltiple, e incluye déficit sensitivo, motor, atrofia muscular, hipotonía, hiporreflexia y dolor espontáneo.¹¹

El tracto gastrointestinal es el sitio más común para la presencia de LNH extraganglionar, y este puede presentarse hasta en el 50 % de los casos. Puede aparecer en cualquier localización, desde la cavidad oral hasta el ano; en algunos casos se ha reportado la afección de varios segmentos del intestino, como el estómago, el intestino delgado y el recto, pero con diferencias en la presentación, de acuerdo con el punto de vista clínico, histológico e inmunohistoquímico.¹²

Su presentación clínica varía, y el gástrico es el más común en personas mayores, con proliferación superficial y con un tipo histológico de menor grado. En cuanto a los linfomas intestinales, se presentan en grupos más jóvenes, con infiltración más profunda y su tipo histológico, por lo general, es de alto grado. Algunos grupos han reportado aumento de la supervivencia con el tratamiento quirúrgico cuando se comparan con grupos que han recibido solo tratamiento médico.¹²

La afectación colorrectal usualmente se da en pacientes hacia la cuarta o quinta década de la vida, aunque también se puede manifestar en los más jóvenes, y es el dolor abdominal pobremente localizado uno de sus síntomas más comunes, que puede estar acompañado por cambios en las deposiciones y, en ocasiones, por hemorragia.¹²

Al examen físico, el hallazgo más frecuente es la masa palpable, entre el 30 % y el 88 % de los casos. En cuanto a los hallazgos en el estudio endoscópico, se puede evidenciar engrosamiento difuso, que, en principio, puede confundirse con un adenocarcinoma. El pronóstico de todos los casos que afectan al intestino está relacionado con la estadificación del linfoma, así como con su subtipo histológico.

¹²

El linfoma gastrointestinal primario (LGIP) es una enfermedad poco común que se presenta en el tracto gastrointestinal, siendo éste el sitio extraganglionar más comúnmente afectado. Alrededor del 5-20% de los linfomas extranodales ocurren en el tracto gastrointestinal (GI); sin embargo, el LGIP sólo representa del 1-4% de



todos los tumores GI. El LGIP puede ocurrir en cualquier parte del tracto GI, pero los sitios más frecuentes son: estómago, intestino delgado, región ileocecal y colorrectal.^{13, 14}

Su etiología aún se desconoce, pero diversos factores se han relacionado a su patogenia como la infección por *Campylobacter jejuni*, *Helicobacter pylori*, virus de la inmunodeficiencia humana, enfermedad celiaca, virus de Epstein-Barr, virus de la hepatitis B, enfermedad inflamatoria intestinal e inmunosupresión.^{13, 14}

La mayoría de los LGIP son linfomas no Hodgkin (LNH), siendo el linfoma de Hodgkin (LH) extremadamente raro. Desde el punto de vista histológico, los LGIP son principalmente del tipo difuso de células B gigantes (DLBCL) y linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas.^{13, 14}

Las complicaciones más comunes que encontramos en estos linfomas es linfoma gástrico no Hodgkin perforado un proceso que comenzó con la estimulación antigénica permanente, por una infección crónica o proceso autoinmune que genera; por un lado, la proliferación de linfocitos B policlonales en los sitios extranodales, así como cambios en el microambiente en el lugar de la inflamación, como acumulo de linfocitos T, neutrófilo, macrófagos, y un endotelio con reacción selectiva para células B clonales.²

La infección por *Helicobacter pylori* está presente en más del 90% de los linfomas gástricos tipo MALT (mucosa-associated lymphoid tissue, MALT). Sin embargo, la infección por virus de hepatitis C, se ha reportado en el 35% de los pacientes con linfoma no-gástrico tipo MALT, presentándose en piel y glándulas salivales principalmente.²

La apariencia macroscópica de los linfomas gástricos sigue varios patrones; pero los más frecuentes son el polipoideo, ulcerativo tipo carcinoma, infiltrativo con o sin ulceraciones y la forma multinodular ulcerativa. El antro es el sitio más frecuente de compromiso (60 a 70%) lo que se asocia al hecho de que es el sitio de asiento del *Helicobacter pylori*. Los linfomas MALT gástricos son a menudo multifocales.²



Otra de sus difíciles complicaciones son los linfomas primarios del sistema nervioso central son el grupo de neoplasias malignas de origen linfoide extranodal primarias del sistema nervioso central, en ausencia de enfermedad fuera del sistema nervioso central al momento del diagnóstico, que se pueden presentar en encéfalo, leptomeninges, médula espinal u ojos.¹⁵

Estos tumores se clasifican como linfomas no Hodgkin de acuerdo con la clasificación de la *Revised European-American Lymphoma* (REAL) y con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, la mayoría es de linaje B. En niños la histología más frecuentemente descrita de linfomas primarios del sistema nervioso central es el linfoma difuso de células grandes B que representa hasta 69% de los casos, en segundo lugar el linfoma anaplásico de células grandes T con 17%⁴ y, por último, los linfomas linfoblástico y similar a Burkitt con 7% cada uno.¹⁵

Otra manifestación clínica común es los linfomas de los senos paranasales que comprenden alrededor del 9% al 13%, principalmente debido al LNH de células B, que afecta a los senos maxilar y etmoides. La sintomatología, en general, es inespecífica, pudiendo cursar con rinosinusitis recurrente, obstrucción nasal, dolor y edema facial.¹⁶

Los síntomas B (fiebre > 38° C, sudores nocturnos y pérdida de peso, 10% en 6 meses) ocurren en el 40% al 45% de los casos, más en el subtipo agresivo. A medida que avanza la enfermedad, se produce necrosis y destrucción ósea, lo que provoca un mal olor.¹⁶

El linfoma no Hodgkin óseo primario (LPO) es una enfermedad poco común que representa menos del 2% de todos los linfomas en adultos. La mayoría de los casos son del tipo histológico de las células B, mientras que los de las células T son extremadamente raros y principalmente producen lesiones osteolíticas hipercalcemia y, al parecer debido a la producción anormal del factor de activación de los osteoclastos. OLP representa un tumor óseo con morfología y comportamiento clínico relativamente homogéneos.¹⁷



Es importante distinguirlo de otras neoplasias óseas porque el LPO tiene una mejor respuesta a la terapia y un mejor pronóstico. La afectación ósea no es infrecuente en los estadios avanzados de los linfomas que se originan en otros sitios, pero el LPO constituye menos del 5% de los linfomas extraganglionares.¹⁷

Los pacientes suelen presentarse con dolor o fracturas patológicas. Cualquier ubicación del esqueleto puede estar involucrada, pero hay una tendencia a apuntar a huesos con médula ósea persistente. Los huesos largos suelen estar comprometidos y el fémur es el sitio aislado con mayor frecuencia (25%). Los huesos pélvicos y de la columna también pueden verse afectados.¹⁷

Diagnóstico

Si se sospecha un LNH, se verifica el historial médico de la persona y se efectúa un examen físico, donde se encuentra adenopatías en las regiones antes mencionadas. Se realizan también análisis de sangre y otros exámenes complementarios como:¹⁷

- Rayos X: Imágenes de zonas internas del cuerpo creadas por radiaciones de alta energía.
- Tomografía axial computarizada (TAC): Una serie de imágenes detalladas de zonas dentro del cuerpo. Las imágenes se crean por un ordenador conectado a una máquina de rayos X. Tomografía por emisión de positrones (TEP): Ésta es una prueba de imágenes que detectan la atracción por el tumor de un rastreador radioactivo. La especificidad del TEP con fluorodesoxiglucosa-F (PET FDG) se mejora con la adición de TAC, combinadas de esta manera se considera ahora un procedimiento de estadificación estándar para linfoma agresivo.
- Resonancia magnética nuclear (RMN): Imágenes detalladas de áreas internas del cuerpo producidas por un potente magneto conectado a un ordenador.
- Linfoangiografía: Imágenes del sistema linfático tomadas con rayos X después de haber inyectado una tintura especial para destacar los nódulos y vasos



linfáticos. Esta prueba no se realiza ya tan a menudo debido a la adopción de las tecnologías de rastreo TAC y TEP.

- Biopsia: Se utiliza para realizar un diagnóstico preciso. Es la extracción de un órgano o parte de él para su observación microscópica. Debe comprender, necesariamente, la real.

Tratamiento

El comportamiento biológico y tratamiento varían en diferentes tipos de linfomas, por ello, el diseño de un plan de tratamiento razonable y eficaz, antes del tratamiento es fundamental. Nuevos agentes terapéuticos son importantes para mejorar los resultados del tratamiento y minimizar la toxicidad asociada en LNH B y T. La nueva terapia en desarrollo incluye inmunoterapia humoral y celular, pequeñas moléculas inhibitoras de vías relevantes de señalización y nuevos agentes epigenéticos.^{2,18}

Quimioterapia de primera línea: regímenes CHOP y CHOEP, CHOP (750 mg/m² de ciclofosfamida+50 mg/m² de adriablastina+1.4 mg/m² de vincristina+100 mg/m² de prednisona durante cinco días y después cada 21 días por 6 ciclos), demostró ser igual de eficaz en términos de respuesta de la enfermedad y con menos toxicidad que otras opciones.¹⁹

Existen diversos intentos para mejorar la eficacia de CHOP, como el uso del trasplante de médula ósea para evitar la posibilidad de recaída, incrementar la dosis de quimioterapia (MegaCHOP), aumentar la frecuencia de administración de los ciclos (CHOP14) o el número de ciclos (CHOPx8), así como el uso de radioterapia aunada a CHOP en diferentes etapas del tratamiento, que no han demostrado mejorar los resultados; actualmente su empleo está limitado a casos particulares.

¹⁹

El conocimiento de las bases celulares y moleculares del cáncer y en particular del linfoma, ha dado lugar a la utilización de medicamentos dirigidos a blancos terapéuticos. Destaca la identificación de una proteína denominada CD20, que se



expresa únicamente en la superficie de los linfocitos B maduros (no se encuentra en precursores linfoides ni en células plasmáticas), que desempeña un papel fundamental en la regulación de los canales de calcio e inicia la estimulación de apoptosis a través de bcl2; por ello fue escogida como blanco celular para el tratamiento del linfoma.¹⁹

El CD20 se identifica por inmunocitometría de flujo e inmunohistoquímica. Estas técnicas permiten identificar a los pacientes con linfoma no Hodgkin tipo B susceptibles de beneficiarse del tratamiento con anticuerpos antiCD20 (rituximab). El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico altamente específico, que al bloquear el CD20 induce la destrucción de las células del linfoma B mediante cuatro mecanismos: toxicidad mediada por complemento, citotoxicidad, inducción de apoptosis y sensibilización a la quimioterapia (sobreexpresa CD55).²⁰

La introducción de rituximab ha venido a revolucionar los resultados del tratamiento al poder ofrecer a los pacientes una mayor posibilidad de curación (76% a cinco años)² en los linfomas agresivos, y aumentar el periodo sin enfermedad de siete a 27 meses en los linfomas indolentes. El subtipo más común es el linfoma difuso de células grandes B (hasta 58%) y todo tratamiento con intención de curación deberá incluir CHOP+rituximab cada 21 días por ocho ciclos.

²⁰

Esta combinación denominada immunoquimioterapia (R-CHOP) es el estándar de oro actual. Al comparar R-CHOP vs. sólo CHOP a siete años, la supervivencia global fue de 53 vs. 36% ($p = 0.0004$), respectivamente; siete años es tiempo superior al mínimo requerido para considerar al paciente curado (cinco años). La adición de rituximab no agrega toxicidad a la quimioterapia.²⁰

CONCLUSIONES

Los linfomas no Hodgkin son neoplasias primarias derivadas de linfocitos, que se manifiestan como tumores sólidos en ganglios linfáticos, estructuras orofaríngeas, bazo, submucosa gastrointestinal, hígado, médula ósea y pulmón. En las edades pediátricas generalmente se presentan linfomas de alto grado como el linfoma de



Burkitt, el linfoma difuso de células B grandes, el linfoma linfoblástico y el linfoma anaplásico de células grandes. Las manifestaciones clínicas son diversas a predominio de las lesiones en el sistema digestivo. El tratamiento más empleado es la quimioterapia CHOP/ rituximab.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Moreno Laguard Y, Laguna Salvia L, Larquin Comet JI, León Ramentol CC. Hernández Soler YF, González Basulto MJ. Criterios diagnósticos y nuevas opciones terapéuticas para los pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin. Rev. Arch Med Camagüey [Internet]. 2019 [citado 8 Feb 2022]; 23(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552019000300415&lng=es.
- 2- Lizarzaburu Rodríguez VM, Miñano García CA, Caballero Egusquiza J, Vázquez Castillo C, Castro Hurtado E. Linfoma gástrico no Hodgkin perforado. Rev. gastroenterol. Perú [Internet]. 2017 [citado 8 Feb 2022]; 37(3): 271-274. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102251292017000300014&lng=es.
- 3- Verdecia Cañizares C, Santos Labarcena ME, Lam Díaz RM. Comportamiento del linfoma no Hodgkin en la edad pediátrica. Rev Cubana Pediatr [Internet]. 2015 [citado 8 Feb 2022]; 87(4):460-467. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003475312015000400008&lng=es.
- 4- Longchong Ramos M. Enfermedades oncológicas Generalidades del cáncer infanto-juvenil. ECIMED; [Internet]. 2016 citado 8 Feb 2022]. Disponible en: <https://revistas.unica.edu.pe/index.php/panacea/article/download/326/457/>
- 5- Bencomo García B, Herrera Rodríguez L. Caracterización clínico epidemiológico de los linfomas en la edad pediátrica en Pinar del Río. 2010-2016. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2017 [citado 8 Feb 2022]; 21(4):41-47.



Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942017000400007&lng=es.

6- Soria ME. Linfomas no Hodgkin en niños, adolescentes y adultos jóvenes: nuevos desafíos. Rev. argentina. Hematología. [Internet]. 2019 [citado 8 Feb 2022]; 23 (24): 39-53. Disponible en: <http://www.sah.org.ar/revista/resumen.asp?id=1435>

7- Petroianu A, Alberti Luiz R, Orsi Vanessa L, Costa Teixeira AF, Carolina braga M. Etiopathogenic, epidemiologic and clinical-therapeutic comparison of non-hodgkin's lymphoma and kaposi's sarcoma. ABCD, Arq. Bras. Cir. Dig. [Internet]. 2020 [citado 8 Feb 2022]; 33(2):e1521. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010267202020000200311&lng=es.

8- Arroyave Ospina JC., Caicedo MF, Navas MC, Cortés Mancera FM. Pegivirus humano: Potencial patogénico y riesgo de desarrollo de linfoma no Hodgkin. Rev. chil. infectol. [Internet]. 2018 [citado 8 Feb 2022]; 35(2):164-175. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182018000200164&lng=es.<http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182018000200164>.

9- Aránguiz N, Vega J. Evolución de un linfoma no Hodgkin “triple expresor” en un paciente trasplantado renal con quimioterapia DA-R-EPOCH. Caso clínico. Rev. méd. Chile [Internet]. 2019 Feb [citado 8 Feb 2022]; 147(2):247-250. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003498872019000200247&lng=es.

10- Erlij D, Cuellar C, Rivera A, Badilla N, Moldenhauer N, Foster Carolina et al. Oligoartritis, paniculitis y pioderma gangrenoso como manifestaciones de un Linfoma no Hodgkin. Rev. méd. Chile [Internet]. 2018 Abr [citado 8 Feb 2022]; 146 (4):534-537. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003498872018000400534&lng=es.



- 11- Pabón Castilla M, Álvarez M, Erazo Dorado Y, Renjifo M. Diagnóstico de neurolinfomatosis como complicación tardía de linfoma no Hodgkin por 18F-FDG PET-CT. rev.colomb.cancerol. [Internet]. 2019 [citado 8 Feb 2022]; 23(3):110-112. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S012390152019000300110&lng=en.
- 12- Arango LA, Ángel A, Celis JJ, Caicedo CA, Ángel C. Linfoma no Hodgkin B folicular extranodal que afecta al colon: a propósito de un caso. Rev Col Gastroenterol [Internet]. 2018 [citado 8 Feb 2022]; 33(3):292-296. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572018000300292&lng=en.
- 13- Vargas Ávila AL, Hernández Rosas A, Roldán Tinoco J, Guzmán Peña LA, Vargas Flores J, Campos Badillo JA, et al. Linfoma no Hodgkin gastrointestinal presentándose como abdomen agudo. Cir. Gen [Internet]. 2019 [citado 8 Feb 2022]; 41(3):208-216. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S140500992019000300208&lng=es.
- 14- Costa Renata O, Hallack Neto AE., Chamone Dalton AF, Aldred Vera L, Pracchia LF, Pereira J. Linfoma não Hodgkin gástrico. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. [Internet]. 2010 [citado 8 Feb 2022]; 32(1):63-69. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842010000100015&lng=en.
- 15- Cárdenas Cardos R, Aguilar Ortiz MR, Velasco Hidalgo L, García Vázquez PM, Rivera Luna R, Marhx Bracho A. Linfoma no Hodgkin primario de sistema nervioso central en un paciente pediátrico sin inmunodeficiencia relacionada. Rev pediátrica de México [Internet]. 2015 [citado 8 Feb 2022]; 36(5):389-396. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-23912015000500389&lng=es&tlng=es.
- 16- Tinoco P, Pereira JC, Ferreira F, Carrara VL, Tinoco MB. Linfoma não Hodgkin de células B do seio etmoidal. Braz. j. Otorhinolaryngol. [Internet]. 2013 [citado 10 May 2021]; 79(2):259-259. Disponible en:



[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S180886942013000200023
&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S180886942013000200023&lng=en).

17- Pinheiro Ronald F, Rocha Filho FD, Ferreira FA., Lima GG, Souza JH, Lima MG. Linfoma não Hodgkin primário da coluna vertebral. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. [Internet]. 2009 [citado 8 Feb 2022]; 31(5): 393-396. Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S151684842009000500020
&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S151684842009000500020&lng=en).

18- Castillo Glennly RL. Características clínicas, epidemiológicas y respuesta al tratamiento de pacientes con linfoma no Hodgkin, hospital nacional dos de mayo 2004-2011, Lima Perú. Rev. Méd. Carrionica. [Internet]. 2017 [citado 8 Feb 2022]; 4(1):1-21. Disponible en: [http://cuerpomedico.hdosdemayo.gob.pe/index.php/revistamedicacarrionica/article/
view/150](http://cuerpomedico.hdosdemayo.gob.pe/index.php/revistamedicacarrionica/article/view/150)

19- Hernández Rivera G, Aguayo González Á, Cano Castellanos R, et al. Actualidades terapéuticas en el tratamiento de linfoma no Hodgkin. Gac Med Mex. [Internet]. 2008 [citado 8 Feb 2022]; 144(3):275-277. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=17033>.

20- Márquez Melgarejo ZN, Nieto Chávez MA. Tratamiento del linfoma no Hodgkin con rituximab y quimioterapia CHOP. Experiencia de 6 años en el Hospital Regional "General Ignacio Zaragoza" ISSSTE. Acta Med. [Internet]. 2007 [citado 8 Feb 2022]; 5(1):17-22. Disponible en: [https://www.medigraphic.com/cgi-
bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=11699](https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=11699).