

Linfomas en Pediatría. Abordaje Clínico. Experiencia en el Hospital Infantil del Estado de Sonora.

Alejandro Rangel-Vega*
Juan Carlos Villano-Castillejos*
Enrique Eduardo López-Facio*
Gilberto Covarrubias-Espinoza**
Homero Rendón-García***

RESUMEN

Los linfomas son la segunda causa de cáncer infantil en América Latina; se reportan 13% de casos nuevos de cáncer en Estados Unidos de América (EU) y 1450 casos nuevos por año en el Reino Unido.

En el presente trabajo se realiza una revisión sobre el estudio de los linfomas con etiología, abordaje clínico, anatomía patológica, clasificación, diagnóstico, pronóstico y la experiencia reportada en el Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES) durante un lapso de 20 años

Palabras Clave: Linfomas en pediatría; Linfoma Hodgkin; Linfoma no Hodgkin.

ABSTRACT

Lymphomas are the second leading cause of childhood cancer in Latin America; 13% new cases of cancer in United States of America(US) and 1450 new cases are reported per year in United Kingdom.

This paper is a review on the study of lymphomas with etiology, clinical approach, pathological anatomy, classification, diagnosis, prognosis, and the experience reported at Hospital Infantil del Estado de Sonora(HIES) for a period of 20 years.

Key Words: Pediatric lymphoma; Hodgkin lymphoma; Non Hodgkin lymphoma.

LINFOMAS

Los linfomas se definen como una proliferación maligna de células de origen linfoide^{1,2,3,4,5,6,7}. La palabra proviene del latín: **lymph(am)** que significa agua y **ô-ma** tumor.

GENERALIDADES

Para esta patología es necesario realizar el estudio de los ganglios, su localización, tamaño, extensión, situación, volumen, profundidad y compromiso con otros órganos.

Hospital Infantil del Estado de Sonora. Servicio de Oncología.

* Médicos Residentes de la Subespecialidad Oncología Pediátrica.

** Jefe Servicio de Oncología.

*** Oncólogo Pediatra Adscrito al Hospital Infantil del Estado de Sonora.

Correspondencia: Dr. Alejandro Rangel Vega. Reforma 355 Norte Col. Ley 57, Hermosillo Son., Mail: tazarcor1@hotmail.com

Para su estudio se define como adenomegalia al crecimiento ganglionar, linfadenopatía a la enfermedad del ganglio linfático y adenitis al ganglio con cambios inflamatorios^{1,2}.

El tamaño normal de los ganglios linfáticos varía con respecto al grupo de edad y a la región donde se localizan, siendo considerados normales en el neonato con un diámetro de 3-12mm, en el lactante menor de 3-16mm y en el lactante mayor y adolescente de 10-20mm. En relación de su localización los diámetros normales a nivel cervical y submaxilar es de 10mm, a nivel inguinal 15mm, axilar 10mm y supraclavicular y epitroclear 5mm. La adenomegalia se define cuando el ganglio es mayor de 1.5cm o de 2.25cm^{2,1,2,3}.

Los ganglios cervicales, axilares e inguinales se palpan habitualmente en niños sanos. La palpación de ganglios epitrocleares, occitales, supraclaviculares y poplíticos es siempre patológico^{1,2,3,4}.

También es necesario estudiar las regiones ganglionares ya que las adenopatías se pueden clasificar

como adenopatías localizadas (que comprometen un ganglio o más de una misma región) y generalizadas. (que comprometen dos o más regiones ganglionares)⁴.

La semiología de las adenopatías es: extensión (localizadas o generalizadas), situación (superficiales y profundas), volumen, relación con los planos profundos: adheridos o móviles y compromiso con otros órganos: ej. síndrome de vena cava superior^{1,2,3,4}.

Una vez que se detecta una adenopatía debemos estudiar las causas más frecuentes por grupo ganglionar y región de drenaje⁴, que se indican en el Cuadro 1.

EPIDEMIOLOGÍA

Los linfomas son la segunda causa de cáncer infantil en América Latina; se reportan 13% de casos nuevos de cáncer en Estados Unidos de América (EU) y 1450 casos nuevos por año en el Reino Unido^{5,6,7}. En el Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES) se reportan hasta el año 2011, 168 casos (15.2%) de linfomas siendo la

Cuadro 1.- Causas Probables de Adenopatías por Región.

GRUPO GANGLIONAR Y REGION DE DRENAJE	CAUSAS POSIBLES	GRUPO GANGLIONAR Y REGION DE DRENAJE	CAUSAS POSIBLES
OCCIPITALES Cuero cabelludo Nuca	Infecções locales Dermatitis seborreica Pediculosis Linfomas	Epitrocleares Mano y brazo (lado cubital)	Infecções locales Linfomas Sarcoidosis
PREAURICULARES Y PAROTIDEOS Globo ocular Conjuntivas Piel de zona temporal Pabellón auricular Conducto auditivo externo Labio superior Mejilla Parótida	Infecções Enfermedad de Chagas Linfomas Metástasis Adenovirus Conjuntivitis de inclusión neonatal Tracoma Tularemia	SUBMAXILARES Y SUBMENTONIANOS Mucosa de labios y boca Dientes Submaxilar Sublingual CERVICALES SUPERFICIALES Oído externo Parótida	Infecções bacterianas (streptococo, estafilococo, neumococo) IRA virales Infecciones locales Tuberculosis Linfomas Metástasis Micobacterias atípicas Actinomicosis Enfermedad por arañazo de gato
POPLITEOS Rodilla Pierna y pie (parte lateral)	Infecções locales Linfoma	CERVICALES PROFUNDOS SUPERIORES Lengua CERVICALES PROFUNDOS INFERIORES, ESCALENOS Y SUPRACLAVICULARES Cuello Brazo Pared torácica Pulmonares Mediastinos	
AXILARES Brazo Mama Pared torácica Abdomen (pared lateral)	Vacunas Infecções locales Linfomas Metástasis Tuberculosis Enfermedad por arañazo de gato Mordedura de rata	INGUINALES Genitales Periné Región glútea Canal anal Extremidad inferior	Infecções Linfomas Metástasis Linfogranuloma venéreo Chancroide Peste bubónica

Cuadro 2.- Diferencias histológicas

LINFOMA HODKIN	LINFOMA NO HODKIN
Pérdida de la arquitectura ganglionar	
Rye (1966).	Intraabdominal. Histología: No Burkitt 40%, Burkitt 35%, linfoblástica, patrón de cielo estrellado.
Predominio linfocitario. Hiperplasia linfoide de arquitectura difusa o nodular	Enfermedad mediastínica. Histología: Linfoblástica.
Esclerosis nodular. Nódulos linfáticos degenerativos en banda, células plasmáticas, eosinófilos, linfocitos, células Hodgkin o lacunares, pocas R-S	Cabeza y cuello. Histología linfoblástica y tipo Burkitt. Células Grandes.
Celularidad mixta: Fina red de colágeno, con PMN, múltiples células de R-S	
Depleción linfocitaria: Múltiples células de R-S.	
Vela.F. Pediatr Integral 2004;VIII(6):475-486. R-S: Células de Reed Stemberg. PMN: Polimorfonucleares.	

segunda causa de cáncer en nuestro hospital.

Ocupan el 10% de las neoplasias infantiles, con relación hombre:mujer 3:1. Incidencia de 1 por cada 100,000 habitantes por año en menores de 15 años y 3.6 casos por cada millón^{5,6,7}.

Se dividen en 2 grandes grupos: Linfoma de Hodgkin y Linfoma No Hodgkin siendo este último más frecuente en un 60% de los casos. En cuanto a su distribución mundial el Linfoma de Burkitt es más común en África ecuatorial y raro en Japón. En el HIES se observa que no hay diferencia en frecuencia entre ambos linfomas.

ETIOLOGÍA

En los linfomas los factores asociados son: Genéticos (Síndrome proliferativo ligado al X, teniendo los hermanos 7 veces mayor riesgo); infecciosos (Virus de Ebstein Barr, VIH); inmunodeficiencias (Síndrome de Wiskott-Aldrich, Ataxia Telangiectasia, Artritis Reumatoide Juvenil, Lupus Eritematoso Sistémico, Síndrome Sjögren); condiciones medicas (amigdalectomia); exposición a radiaciones (Irradiación tímica, irradiación vertebral) y exposiciones ocupacionales (aserrín)^{1,5,6,7}

ANATOMÍA PATOLÓGICA

En el Cuadro 2 se muestran las diferencias histológicas entre Linfoma de Hodgkin y Linfoma no Hodgkin^{5,6,7}.

Dentro de los subtipos del Linfoma de Hodgkin la esclerosis nodular es el más frecuente en un 40%, se presenta en adolescentes en un 70% y se presenta como enfermedad cervical, supraclavicular y mediastínica^{5,6,7}.

En segundo lugar se encuentra la celularidad mixta en 30% de los casos, es más frecuente en menores de 10 años y se presenta como enfermedad avanzada con extensión ganglionar^{5,6,7}.

El subtipo de predominio linfocitario se presenta

en el 15% de casos, más frecuente en varones jóvenes y se asocia mas a enfermedad localizada.

La depleción linfocitaria es el 10% de los casos, más frecuente en pacientes con VIH, se presenta como enfermedad diseminada a hueso y médula ósea^{5,6,7}.

Los linfomas No Hodgkin se derivan de precursores de células T o B y de células maduras T o B^{5,6,7}.

El linfoma de precursores de células T (linfoblastico), 30% se asocian a masas en mediastino anterior con adenopatía torso superior^{5,6,7}.

Linfoma de precursores de células B, se asocia a masa cutánea y masa en ganglios linfáticos aislados^{5,6,7}. El Linfoma de Burkitt (células B maduras), es el más frecuente en su forma esporádica 50%, con localización en abdomen principalmente en región ileocecal) puede presentarse como invaginación intestinal en niños mayores de 6 años^{5,6,7}.

Linfoma anaplásico de células T ocupa 7-8%, con localización más frecuente en piel, tejidos blandos y hueso^{5,6,7}.

El cuadro 3 muestra las diferencias clínicas de los linfomas.

CLASIFICACIÓN

Una vez establecido el diagnóstico es necesario estadificar el tumor para determinar el tratamiento y pronóstico de los diferentes tipos de Linfomas. En el Cuadro 4 se muestran la clasificación de Ann Arbor y Murphy^{5,6,7}.

DIAGNÓSTICO

Dentro de la evaluación diagnóstica se requiere de un examen minucioso del tamaño de los ganglios afectados en las diferentes áreas^{1,2,3,4}.

CUADRO CLÍNICO**Cuadro 3.- Diferencias Clínicas entre Linfomas**

Característica	Linfoma de Hodgkin	Linfoma no Hodgkin
Edad de presentación	Adolescente	Pre-escolar y escolar
Crecimiento Ganglionar	Lento y progresivo máximo crecimiento en 4 semanas	Rápido y progresivo máximo crecimiento 3 a 5 días
Características Ganglionares	Pétreo, conglomerado, satélites no doloroso, ganglios satélites	
Sitios de Afectación	Cuello, tórax, abdomen y partes blandas	Abdomen, tórax, cuello y otros sitios
Enfermedad	Localizada y extraganglionar	Sistémica y extraganglionar
Tipo histológico	Células de Reed Sternberg	Linfoblastos tipo B y T
Localización	Adenopatías aisladas (60%)	Intraabdominales (60%) Mediastino (30%) Cabeza y cuello (15%) Anillo de Waldeyer, senos paranasales, laringe. Localización primaria de ganglios linfáticos, 25% de los casos, cervicales, supraclaviculares y axilares
Cuadro clínico	Esplenomegalia Síntomas B (fiebre, pérdida de peso, sudoración nocturna) 20% Síntomas neurológicos en fases tardías (20-30%) Hipertensión intracranal o compresión medular.	Distensión abdominal y dolor, masa abdominal palpable, náusea, vómito, intususcepción hasta abdomen agudo. Disnea y tos. Síndrome de vena cava superior. Síndrome Mediastínico. Síndrome Derrame pleural 50%.

Autorizado del curso del programa de diagnóstico precoz del seguro popular 2010 del Estado de Sonora.

Cuadro 4.- Clasificación de Linfomas

Linfoma Hodgkin Clasificación Ann Arbor 1989	Linfoma No Hodgkin Clasificación Murphy
I. Nódulos en una sola cadena/estructura linfoidea II. 2 ó más cadenas linfáticas en mismo lado del diafragma III. Cadenas linfáticas en ambos lados del diafragma IV. Sitios extraganglionares A Sin síntomas B Fiebre, pérdida de peso, sudoraciones X Enfermedad "Bulky" E Afectación extranodal contiguo a cadena ganglionar	Estadio I Tumor simple (extranodal) o área anatómica nodal con la exclusión de mediastino o abdomen. Estadio II Tumor simple (extranodal) con afectación ganglionar regional, 2 o más áreas nodales del mismo lado del diafragma, 2 o más tumores extranodales simples con o sin afectación ganglionar regional del mismo lado del diafragma, Localización primaria GI que puede ser resecable con o sin afectación de ganglios mesentéricos Estadio III 2 tumores simples en distintos sitios del diafragma, 2 o más áreas nodales en ambos lados del diafragma. Primario, abdominales, intratorácico inoperables. Epidurales y paraespinales primarios. Estadio IV Cualquiera de los anteriores con afectación a médula ósea o SNC.

Autorizado del curso del programa de diagnóstico precoz del seguro popular 2010 del Estado de Sonora.

GI: Gastrointestinal

SNC: Sistema nervioso central

«Bulky»: >10 cm de dimensión de ganglio involucrado o > 1/3 del diámetro del tórax (medido por radiografía)

En los exámenes de laboratorio se puede encontrar anemia, neutrofilia, eosinofilia, aumento de la velocidad de sedimentación globular, fosfatasa alcalina y lactato deshidrogenasa^{1,5,6,7}.

El linfoma no Hodgkin puede cursar con síndrome de lisis tumoral con presencia de hiperkalemia, hiperuricemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia.

El cobre sérico y la ferritina pueden orientarnos como marcadores tumorales sobre todo en el seguimiento del paciente^{1,5,6,7}.

Los exámenes de gabinete son necesarios para la valoración del mediastino, podemos utilizar tele-radiografía de tórax y tórax lateral (figura 1), tomografía axial computarizada (cuello, tórax, abdomen y pelvis) y gammagrafía con Ga 67^{1,5,6,7}.

Siempre se requerirá de toma de biopsia para establecer diagnóstico etiológico y se realizará aspirado de médula ósea en Estadio III y IV o con presencia de síntomas B^{1,5,6,7}.



Figura 1.- Radiografía de tórax con masa mediastinal en mediastino anterosuperior.

PRONÓSTICO

El pronóstico va a depender en primer lugar el tipo de linfoma por lo que es conveniente revisar por separado cada uno.

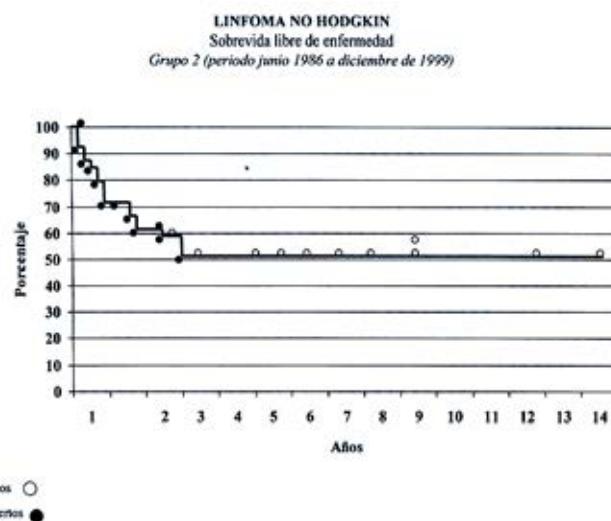
En el Linfoma no Hodgkin las características más importantes para determinar su pronóstico son: el subtipo histológico del tumor, la extensión o carga tumoral de la enfermedad, el tipo de tratamiento aplicado y la respuesta a mismo^{1,5,6,7}.

En nuestro hospital se registra hasta 1999 una sobrevida libre de enfermedad de 56% para el Linfoma no Hodgkin a 14 años de vigilancia, pero debemos tomar en cuenta que en ese tiempo los linfomas no Hodgkin se

trataban en una forma muy similar, a la actual en que el tratamiento es orientado de acuerdo al tipo histológico, por lo que consideramos que en nuestra próxima revisión las cifras de sobrevida mejorarían a las reportadas, (Figura 2).

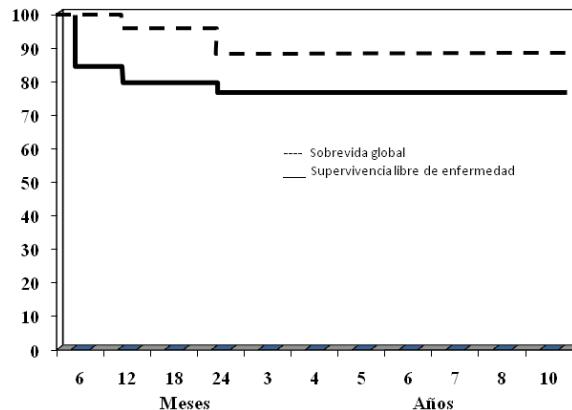
En Linfoma de Hodgkin el pronóstico va a depender del estadio de la enfermedad, del volumen tumoral histología, edad, y respuesta al tratamiento^{1,5,6,7}. La experiencia obtenida en el Hospital Infantil del Estado de Sonora durante 20 años se ha observado un 79% de curación. Haciendo la observación que el 50% de estos pacientes son de estadios avanzados (III y IV B), (Figura 3).

Figura 2.- Sobrevida Libre de Enfermedad de Linfoma No Hodgkin en HIES.



Linfoma no hodgkin resultados de tratamiento en 2 períodos de tiempo en el Hospital infantil del Estado de Sonora. Dra Luna Flores Teresa, tesis 2000.

Figura 3.- Sobrevida Libre de Enfermedad de Linfoma de Hodgkin en HIES en un Período de Vigilancia de 10 Años.



Linfoma de Hodgkin. Curva de sobrevida en el HIES. Datos obtenidos del archivo clínico del HIES 2011.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Donato Ho. Adenomegalias en niños. Normas de diagnóstico y tratamiento. *Arch. argent. pediatr* 2003; 101(3):229-33.
- 2.- Vela F. Linfomas No Hodgkin y enfermedad de Hodgkin. En: Vela F. *Pediatría Integral* 2004;VIII(6): 475-86.
- 3.- Chesney PJ. Cervical Adenopathy. *Pediatrics in Review* 1994; 15(7). p.310-2.
- 4.- Gosche JR, Vick L. Acute, et al. Subacute and chronic cervical lymphadenitis in children. *Semin Pediatr Surg* 2006;15: 99-106..
- 5.- Sierrasésúmaga L. Linfoma de Hodgkin y Linfomas no Hodgkin. En: *Tratado de Oncología Pediátrica* ,1er ed. Madrid: Editorial Pearson, 2006: 365-412.
- 6.- Pizzo P, Poplack D. Hodgkin Lymphoma and Malignant Non-Hodgkin Lymphomas in children. En: *Principles and practice of pediatric oncology*, 6th ed, Ed Wolters Kluwer, 2011: 638-82.
- 7.- Lanzkowsky P. Hodgkin Lymphoma and Non-Hodgkin Lymphoma: *Manual of pediatric hematology and oncology*, 5th ed. Ed Elsevier 2011: 599-646.