



Linfoma no Hodgkin primario en la mama: reporte de un caso

Alberca A,¹ Bertelli JL,² Núñez P,² García EP,² Ruescas FJ,² Pardo R,² Alberca M²

RESUMEN

ANTECEDENTES: la incidencia del linfoma no Hodgkin de mama es inferior a 0.5%. El diagnóstico preoperatorio es difícil de establecer, puede confundirse con el carcinoma mamario.

CASO CLÍNICO: paciente de 52 años de edad con tumoración en la mama izquierda valorada en la mamografía. En las pruebas complementarias se diagnosticó linfoma B folicular de bajo grado. Se realizó ROLL (Radioguided Occult Lesion Localization) mamario y axilar y posteriormente se indicaron radiaciones.

CONCLUSIONES: es una enfermedad muy rara y no se dispone de estudios importantes para establecer el diagnóstico e indicar tratamiento.

PALABRAS CLAVE: linfoma no Hodgkin, mama.

Ginecol Obstet Mex. 2016 Apr;84(4):257-264.

Non-Hodgkin's lymphoma primary in breast. literature review in relation to a case report

Alberca A,¹ Bertelli JL,² Núñez P,² García EP,² Ruescas FJ,² Pardo R,² Alberca M²

Abstract

BACKGROUND: Extranodal lymphoma are rare, in particular, breast non-Hodgkin's lymphoma has an impact of lower 0.5 %. It is difficult to diagnose during the pre-operative period, since it can be confused with breast carcinoma.

CASE REPORT: A 52 years old female patient was sent due to a lump in her left breast identified in a mammogram. A study was conducted with supplementary tests, being eventually diagnosed as low-grade B-cell follicular lymphoma. She was subjected to a mammary and axillary radioguided occult lesion localisation (ROLL). After, radiation therapy was delivered.

CONCLUSIONS: It is a very rare pathology, therefore, there is not relevant research to show effective treatment or diagnosis.

KEY WORDS: Non-Hodgkin's lymphoma; breast

¹ Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, Hospital General Universitario de Ciudad Real, España.

² Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, Hospital General de Hellín, España.

Recibido: noviembre 2015

Aceptado: enero 2016

Correspondencia

Dra. Ana Alberca Páramo
Hospital General Universitario Ciudad Real
Extremadura 4
13004 Ciudad Real, España
alpaa2500@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Alberca A, Bertelli JL, Núñez P, García EP, Ruescas FJ, Pardo R, Alberca M. Linfoma no Hodgkin primario en la mama: reporte de un caso. Ginecol Obstet Mex 2016;84(4):257-264.

ANTECEDENTES

Los linfomas extraganglionares representan menos de 3% de todos los linfomas.¹ El linfoma no Hodgkin primario de la mama es un padecimiento infrecuente, con incidencia menor a 0.5% de todos los tumores mamarios malignos.^{1,2} Los tipos histológicos encontrados con más frecuencia en la mama son linfomas tipo B con incidencia de 94 vs 6% de linfomas tipo T.^{3,4}

La causa se desconoce pero existen factores de riesgo que influyen en su aparición: infecciosos, supresión inmunológica, exposiciones ambientales, enfermedades del tejido conectivo y gastrointestinales.

Debido a que carecen de características propias clínicas, mamográficas y ultrasonográficas resulta muy difícil establecer el diagnóstico preoperatorio porque puede confundirse con el carcinoma mamario, incluso en el análisis histológico.

Se reportan el caso de una paciente con linfoma no Hodgkin primario en la mama, la forma de presentación, diagnóstico y tratamiento realizados.

CASO CLÍNICO

Paciente de 52 años de edad, remitida del servicio de Atención Primaria por una tumoración en la mama izquierda valorada en la mamografía, de 13 mm y catalogada como BIRADS 4.

En la exploración se palpó un nódulo mamario izquierdo, móvil, mal delimitado, de consistencia indurada en el cuadrante superointerno de la mama izquierda. También se apreciaron adenopatías móviles, duras y dolorosas en la región axilar izquierda. El estudio se inició con ecografía (masa hipoeoica sin objetivar aumento de la vascularización) y biopsia de la zona

nodular y de adenopatías palpables en la axila izquierda (Figuras 1 y 2).



Figura 1. Ecografía de la mama izquierda en donde se aprecia un nódulo en H4 de 13 mm con criterios ecográficos B 4 C en el parénquima mamario, con leve ectasia ductal retroareolar anecoica. Se muestra como un nódulo sólido, hipoeoico, con contornos irregulares.



Figura 2. Mamografía de la pieza axilar tras la extracción quirúrgica. El diámetro mayor aproximado es de 30 mm, incluyéndose en la pieza el marcador metálico interno tipo "C". La masa sospechosa de malignidad presenta una morfología irregular, con contorno indefinido radiológicamente pleomórfica.



La muestra axilar mostró coexpresión de bcl 2 y bcl 6, y en la muestra del nódulo mamario acumulación de linfocitos B y T con blastos CD 30 +. Ante tal discordancia se realizó la exéresis del ganglio de la región axilar izquierda y de la zona mamaria y se estableció el diagnóstico definitivo: linfoma B folicular de bajo grado con CD20, CD 10, bcl 6 y bcl2.

Después de dichos hallazgos se decidió la realización de la ROLL (Radioguided Occult Lesion Localization) mamaria en el cuadrante superointerno (localización y marcado de lesión mamaria oculta por radiología) y axilar izquierdo, a partir de dos incisiones distintas porque la distancia entre ambas impedía su realización por una única incisión.

La anatomía patológica definitiva mostró una proliferación linfocitaria centrocítica y centroblástica que formaba un patrón nodular (Figura 3) con células linfoides positivas para CD2 (Figura 4), Bcl2 y Bcl6 que se catalogaron como linfoma folicular de bajo grado (G1); sin embargo, en el ganglio axilar no se evidenciaron signos de malignidad.

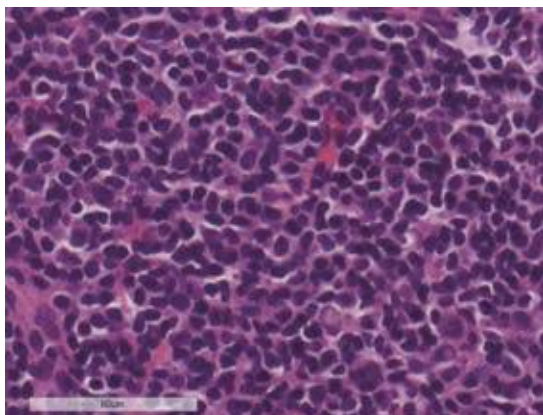


Figura 3. Muestra anatomopatológica de la mama tras la cirugía definitiva. Tinción con hematoxilina-eosina a 40 x en la que se aprecia celularidad linfoide monomorfa, centrocítica y centroblástica que forma un patrón nodular.

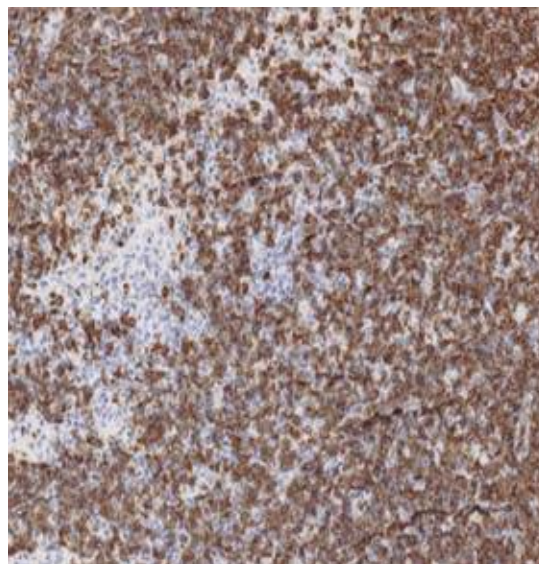


Figura 4. Muestra anatomopatológica de la mama luego de la cirugía definitiva. Inmunotinción en la que se aprecian células linfoides positivas para CD 2.

Posteriormente se remitió a la paciente al servicio de Hematología para estudio de extensión con PET-TC, TC completo y biopsia de médula ósea sin objetivar metástasis a distancia y la derivaron a radioterapia para administrar tratamiento en las zonas afectadas.

Se desestimó la realización de una punción lumbar porque es una prueba diagnóstica que se efectúa en ciertos linfomas o ante síntomas que hacen sospechar alguna afectación cerebral.

Se clasificó como linfoma folicular de bajo grado (G1) en estadio II E (lesión nodular con adenopatías regionales con ausencia de síntomas B).

Se radió la mama izquierda durante un mes: 20 sesiones de 36 hasta Gy. En la actualidad la paciente permanece en remisión de la enfermedad basal.

DISCUSIÓN

El linfoma no Hodgkin es un grupo de enfermedades con transformación maligna de las células linfoides.⁵

Wiseman y Liao definieron, por primera vez, en 1972 el linfoma no Hodgkin primario en la mama⁶ que afecta, principalmente, a la mujer con una incidencia de 0.004% y menos de 0.5 %³ de todos los tumores malignos mamarios y constituyen entre 1.7 y 2.2% de los linfomas no Hodgkin extraganglionares.⁷ Esto quizá se deba a la escasa cantidad de tejido linfóide en la mama.³ También se han descrito algunos casos en varones.⁸

Ocurren, sobre todo, en la quinta-sexta década de la vida,¹ tal como sucedió en nuestra paciente y se manifiestan como una masa mamaria con crecimiento rápido,⁹ aunque algunos estudios indican que tienen características clínicas y radiológicas similares al carcinoma de mama.¹⁰ Pueden ser unilaterales o bilaterales, estos últimos pueden evolucionar a sincrónico en 13% de los casos o metacrónicos en 7%.^{11,12} Fundamentalmente se encuentran en la mama izquierda (nuestro caso es uno de ellos), aunque se desconoce la causa.⁷

Estos linfomas suelen pertenecer al fenotipo B y son CD 20 positivos,⁷ con una incidencia de 94 vs 6% de los casos en los que se encuentran linfomas de fenotipo celular T, que son más frecuentes en Asia y países occidentales.⁹

Algunos autores diferencian dos tipos de linfoma primario en la mama: uno con célula B unilateral y otro más raro y con frecuencia bilateral, más agresivo y que parece difundir con mayor rapidez el Burkitt en la mama.¹³

En la actualidad se observa una posible asociación entre el linfoma de células grandes anaplásico y las prótesis mamarias, debido a que

las prótesis podrían inducir reacciones inflamatorias de las células T; según estos datos quizá la incidencia del linfoma mamario de células T aumente próximamente.^{3,14}

La patogénesis se desconoce, aunque algunos autores sugieren que se asemejan a los linfomas MALT, con características clínico-patológicas similares a este grupo, como la tendencia a estar localizados, la aparición de un estímulo antigénico prolongado y, por lo general, un buen pronóstico.¹⁵

Los factores de riesgo asociados son: infecciosos (infección crónica por virus Epstein-Barr, virus hepatitis C, *Borrelia burgdorferi*), supresión inmunológica, como en los pacientes con SIDA, exposiciones ambientales, rasgos hereditarios y los receptores de trasplante, enfermedades del tejido conectivo (lupus eritematoso, artritis reumatoide, Sjögren), enfermedades gastrointestinales (enfermedad de Cron, gastritis por *Helicobacter*).^{16,17}

Se manifiestan como una masa palpable, móvil, solitaria y no dolorosa, con características palpables benignas o malignas.^{18,19} Las manifestaciones cutáneas y la retracción del pezón son raras.²⁰ El tamaño del tumor es de alrededor de 4 cm, aunque se han descrito masas incluso de 20 cm;²¹ en nuestro caso la paciente tuvo un tamaño menor al habitual. La afectación axilar es de entre 30 y 50%.

Aunque 20% de los diagnósticos se establecen a partir de una masa mamográfica,²² no hay imágenes radiológicas características para diferenciar este tumor¹ de un carcinoma inflamatorio, fibroadenoma, tumor filoides.

Pueden manifestarse como un nódulo denso, con márgenes delimitados, nódulo denso espiculado con densidad asimétrica o masa con opacidad difusa panmamaria.⁷



Sabaté y su grupo observaron algunas diferencias mamográficas con respecto al carcinoma de mama, el tamaño de 4-5 cm sugiere linfoma con respecto a los 2-3 cm de un carcinoma, la ausencia de calcificación y distorsión de la zona circundante sugieren linfoma mamario.²³

La ecografía puede mostrar nódulos con márgenes definidos y en la resonancia magnética, luego del paso de contraste, puede valorarse un foco o varios focos con reforzamiento hiperintenso⁷ no específicos.²⁴ La citología, después de la punción-aspiración con aguja fina, es la técnica que aporta mejor rendimiento; suelen ser lesiones superficiales, por lo tanto esto facilita la realización de la prueba.¹

Los últimos estudios indican que debe practicarse una cirugía mínima para establecer, fundamentalmente, un diagnóstico histológico, pero no se encuentran datos para evaluar la eficacia de la resección quirúrgica total de las masas nodulares mamarias o resección completa de la mama.²⁵

La punción lumbar sólo se realiza en ciertos linfomas (linfoblástico de Burkitt y difuso de células B grandes, cuando la biopsia medular es positiva) o cuando el paciente tiene síntomas que sugieren que el linfoma alcanza afectación cerebral.²⁶

Wiseman y Liao propusieron, en 1972, unos criterios diagnósticos que se modificaron en 1990 por Hugh y Jackson según los cuales el linfoma no Hodgkin mamario es una lesión linfomatosa en estrecha relación con el tejido mamario, en ausencia de diagnóstico previo de linfoma fuera de la mama, ni seis meses después del diagnóstico.^{6,7}

En 1971 Ann Arbor diseñó un sistema para estadificar de forma clínico-patológica a los pacientes con linfoma de Hodgkin, que en 1989 se modificó durante la conferencia de Costwolds.

Posteriormente comenzó a usarse en linfomas no Hodgkin. Se distinguen cuatro estadios según la afectación regional de ganglios linfáticos (estadio I: afectación de una sola región ganglionar, II afectación de dos o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma, III afectación ganglionar a ambos lados diafragmáticos y IV afectación linfática diseminada) y la ausencia (A), existencia de síntomas B (B: pérdida inexplicable de más del 10% del peso en los últimos 6 meses, fiebre mayor de 38°C inexplicable y sudores nocturnos) o afectación de linfoides extraganglionares (pulmón, médula ósea, bazo, pleura, etc.).²⁷ Por ello es necesario realizar una buena historia clínica y mamografía-ecografía o resonancia magnética en ambas mamas y para el estudio de extensión TAC o PET-TAC.

El tratamiento actual es con quimioterapia, sobre todo ante linfomas de alto grado histológico, previo o después de la cirugía y luego radioterapia regional.²⁵

El régimen de quimioterapia para el tratamiento es con antraciclinas con rituximab (anticuerpo monoclonal que marcará las células del linfoma para posteriormente ser destruidas por el sistema linfático).²⁵

Los más usados en la actualidad son: CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, oncovin y prednisona) y R-CDE (ciclofosfamida, epirubicina, vincristina, prednisona y rituximab) y están indicados en pacientes en estadios III y IV.²⁸

En la actualidad se desconoce la repercusión de la asociación de rituximab en la quimioterapia en el linfoma primario de mama.²⁸

Las pacientes con intervención quirúrgica previa, debido a un mal diagnóstico inicial, como el de carcinoma ductal de mama, deberán recibir quimio-inmunoterapia seguida de radioterapia lo antes posible.²⁹

Según Dao y sus colaboradores³⁰ los tumores de bajo grado en estadios iniciales (I y II) deberían ser tratados mediante escisión local junto con radioterapia posterior,^{31,32} y los estadios más avanzados, III y IV deben tratarse con quimioterapia asociada con radioterapia.

Jeanneret-Sozzi y sus coautores evaluaron, en un estudio multicéntrico y retrospectivo, el perfil clínico, tratamiento y factores pronósticos del linfoma primario en la mama, y encontraron que la supervivencia global a los 5 años fue de 53% y la supervivencia libre de enfermedad de 41%.²

El control local con radioterapia es excelente. Las recaídas locales más frecuentes suelen ser en la mama contralateral,⁷ y las sistémicas son más frecuentes en el SNC, aunque con incidencia menor a 5%.³³

En la actualidad para valorar el pronóstico de estos pacientes se utiliza el Índice Pronóstico Internacional para el Linfoma Folicular (FLIPI) que evalúa cinco factores de riesgo: edad (menores de 60 vs mayores de 60 años), LDH sérica (normal vs aumentada), estadio I o II (iniciales) vs III o IV (avanzados), concentración de hemoglobina (más de 12 g/dL vs menos de 12 g/dL), y número de regiones ganglionares afectadas (menores 4 vs mayores 4).²¹

Según estos parámetros se valoran las actitudes terapéuticas y la supervivencia a 5 años.³⁴ (Cuadros 1 y 2)

CONCLUSIONES

El linfoma primario no Hodgkin de mama es muy raro y de difícil diagnóstico clínico porque no se dispone de signos, síntomas o criterios de imagen específicos para ello. Es importante recordar que pueden manifestarse como imágenes con características de benignidad o malignidad por

Cuadro 1. Índice Pronóstico Internacional para el Linfoma Folicular

Factor pronóstico	1 punto
Edad	> 60 años
Estadio	III o IV (Ann Arbor)
HDL	Elevado
Hemoglobina	> 12
Regiones ganglionares afectadas	> 4

Índice Pronóstico Internacional para el Linfoma Folicular (FLIPI): se asigna un punto por cada uno de los parámetros que presente el paciente.

Cuadro 2. Supervivencia de la enfermedad en función del grado de linfoma

Grado	Puntuación	Supervivencia a 5 años
Bajo grado	0-1	73 %
Intermedio bajo	2	50 %
Intermedio alto	3	43 %
Alto grado	4-5	26 %

lo que es obligatoria la punción para establecer el diagnóstico certero.

Se carece de guías clínicas, diagnósticas o terapéuticas que permitan optimizar el diagnóstico.

La inmunohistoquímica será importante para filiar el tipo de linfoma y para poder plantear un tratamiento con inmunoterapia.

Para el estadiaje se siguen las clasificaciones de Ann Arbor, al igual que en el resto de linfomas no Hodgkin.

El grado histológico y el estadio son factores muy importantes para el pronóstico.

El tratamiento es semejante al de otros linfomas extraganglionares, y son importantes la coadyuvancia y la cirugía.



REFERENCIAS

- Cheah C, Campbell B, Seymour J. Tumor Review Primary breast lymphoma. *Cancer Treatment Reviews* 2014; 40:900-8.
- Jeanneret-Sozzi W, Taghian A, Epelbaum R, Poortmans P, Zwahlen D, Amsler B, et al. Primary breast lymphoma: patient profile, outcome and prognostic factors. A multicentre Rare Cancer Network study. *BMC Cancer* 2008;8:1471-2407.
- Shim E, Song SE, Seo BK, Kim Y-S, Son GS. Lymphoma Affecting the Breast: A Pictorial Review of Multimodal Imaging Findings. *J Breast Cancer* 2013 September; 16(3): 254-265.
- Surov A, Holzhausen HJ, Wienke A, Schmidt J, Thomssen C, Arnold D, et al. Primary and secondary breast lymphoma: prevalence, clinical signs and radiological features. *Br J Radiol* 2012;85:195-205.
- Guerra-Soto AJ, Rebolloso-Zúñiga E, González-Sánchez AG, Rubio-Jurado B, Nava, A. Linfoma no Hodgkin. *Conceptos generales*. Enero-Abril 2013 / Volumen 8, Número 1. p. 23-34.
- Wiseman C, Liao KT. Primary lymphoma of the breast. *Cancer* 1972;29:1705-1712.
- Ferbeyre-Binelfaa L, Cavazos-Samánb C, Salinas-García JC. Linfoma no Hodgkin primario de mama: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2013; 12(6):453-458.
- Miura Y, Nishizawa M, Kaneko H, et al. A male with primary breast lymphoma. *Am J Hematol* 2008;84(3):191-192.
- Caon J, Wai ES, Hart J, Alexander C, Truong PT, Sehn LH, et al. Treatment and outcomes of primary breast lymphoma. *Clin Breast Cancer* 2012;12:412-9.
- Validire P, Capovilla M, Asselain B, et al. Primary breast non-Hodgkin's lymphoma: a large single center study of initial characteristics, natural history, and prognostic factors. *Am J Hematol* 2009;84:133-9.
- Díaz-Salas CM, Barroso-Álvarez MC, Vázquez Olazábal E, Expósito G, Pérez Corrales A. Linfoma de Hodgkin primario de la mama. Presentación de 6 casos y revisión de la literatura. *Rev Cubana Oncol* 2001;17(3):210-6.
- Fukutomi T, Makuuchi M, Itabashi M, et al. A rare case of asynchronous bilateral B-cell lymphoma of the breast. *Jpn J Clin Oncol* 1989;19(4):391-396.
- Bobrow LG, Richards MA, Happerfield LC, et al. Breast lymphomas: a clinicopathologic review. *Hum Pathol* 1993; 24:274-8.
- Aladily TN, Medeiros LJ, Amin MB, Haideri N, Ye D, Azevedo SJ, et al. Anaplastic large cell lymphoma associated with breast implants: a report of 13 cases. *Am J Surg Pathol* 2012;36:1000-8.
- Noccioli P, Grossi S, Tavoletta S, D'Aurelio A, Cianchetti E. Linfomi primari della mammella. *Chirurgica italiana* 2005;57(3):323-329.
- Meerkotter D, Rubin G, Joske F, Angunawela P, Khalafallah A. Primary Breast Lymphoma: A Rare Entity. *Radiology Case* 2011 May; 5(5):1-9.
- Paes FM, Kalkanis DG, Sideras PA, Serafini AN. FDG PET/CT of Extranodal Involvement in Non-Hodgkin Lymphoma and Hodgkin Disease. *Radiographics* January 2010;30:269-291.
- Martinelli G, Ryan G, Seymour JF, et al. Primary follicular and marginal-zone lymphoma of the breast: clinical features, prognostic factors and outcome: a study by the International Extranodal Lymphoma Study Group. *Ann Oncol* 2009;20:1993-9.
- Fruchart C, Denoux Y, Chasle J, et al. High grade primary breast lymphoma: is it a different clinical entity? *Breast Cancer Res Treat* 2005;93:191-8.
- Surov A, Holzhausen HJ, Wienke A, Schmidt J, Thomssen C, Arnold D, et al. Primary and secondary breast lymphoma: prevalence, clinical signs and radiological features. *Br J Radiol* 2012;85:e195-205.
- Ryan G, Martinelli G, Kuper-Hommel M, Tsang R, Pruneri G, Yuen K, et al. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the breast: prognostic factors and outcomes of a study by the International Extranodal Lymphoma Study Group. *Ann Oncol* 2008;19:233-41.
- Hosein PJ, Maragulia JC, Salzberg MP, Press OW, Habermann TM, Vose JM, et al. A multicentre study of primary breast diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Br J Haematol* 2014;165:358-63.
- Sabaté JM, Gómez A, Torrubia S, Camins A, Roson N, De Las Heras P, et al. Lymphoma of the breast: clinical and radiologic features with pathologic correlation in 28 patients. *Breast J* 2002;8:294-304.
- Surov A, Holzhausen HJ, Wienke A, Schmidt J, Thomssen C, Arnold D, et al. Primary and secondary breast lymphoma: prevalence, clinical signs and radiological features. *Br J Radiol* 2012;85:e195-205.
- Uesato M, Miyazawa Y, Gunji Y, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the breast: report of a case with special reference to 380 cases in the Japanese literature. *Breast Cancer* 2005;12:154-8.
- Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al. *Harrison principios de Medicina Interna*. Volumen 1.16 edición. Madrid: Interamericana, 2005.
- Lymphoid neoplasms. In: *American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York: Springer, 2002; 393-406.
- Mouna B, Saber B, Tijani EH, Hind M, Amina T, Hassan E. Primary malignant non-Hodgkin's lymphoma of the breast: a study of seven cases and literature review. *World J Surg Oncol* 2012;10:151.
- Caon J, Wai E, Hart J, Alexander C, Truong P, Sehn L, Connors J. Treatment and Outcomes of Primary Breast Lymphoma. *Clinical Breast Cancer* December 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clbc.2012.07.006>

30. Dao AH, Adkins RB, Glick AD. Malignant lymphoma of the breast: a review of 13 cases. *Am Surg* 1992 Dec; 58(12):792-6.
31. Ghazawy IM, Singletary SE. Primary breast lymphoma: the role of mastectomy and the importance of lymph node status. *Ann Surg*. 1991 Dec; 214(6):724-6.
32. Jennings WC, Baker RS, Murray SS, Howard CA, Parker DE, Peabody LF, Vice HM, Sheehan WW, Broughan TA. Surgical management of primary lymphoma of the breast. *Ann Surg*. 2007 May; 245(5):784-9.
33. Jeanneret-Sozzi W, Taghian A, Epelbaum R, Poortmans P, et al. Primary breast lymphoma: patient profile, outcome and prognostic factors. A multicentre Rare Cancer Network study. *BMC Cancer*. 2008 Apr 1; 8:86.
34. Jonathan WF. Treatment of follicular NHL: The old and the new *Semin Hematol*. 2008 July ; 45(3 Suppl 2): S2-S6.

AVISO PARA LOS AUTORES

Ginecología y Obstetricia de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: **www.revisionporpares.com** podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.