

Presentación atípica de linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes

Marco Antonio Alcocer-Gamba,^a Salvador León-González,^b
 Eliodoro Castro-Montes,^c Luis Martín Loarca-Piña,^d
 Leslie Marisol Lugo-Gavidia,^e Enrique García-Hernández^f

Atypical presentation of diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma

The non-Hodgkin lymphoma is a neoplastic entity that presents in extranodal form in 20 % of cases, usually occurs as solitary or generalized lymphadenopathy. There may be misdiagnosis if it manifests as primary extranodal disease because the primary infiltration may occur with different organs, despite the difficulty of diagnosis of primary extranodal location of non-Hodgkin lymphoma, histological and immunohistochemical studies are effective in preventing misdiagnosis.

The presentation of this case is to describe this condition in its extranodal variety with cardiac infiltration in a 23 year-old woman with progressive dyspnea. Tumor mass was detected in right-atrial, venous catheterization biopsy was performed, this enabled the histopathological diagnosis and establish treatment. We present experiences from the attention of the case and review of the literature with special reference to diagnosis and treatment.

Keywords Palabras clave

Lymphoma, non-Hodgkin	Linfoma no Hodgkin
Lymph Nodes	Ganglios linfáticos
Giant cells	Células gigantes
B-Lymphocytes	Linfocitos B

Los linfomas son un grupo heterogéneo de neoplasias que afectan las células y órganos del sistema inmune,^{1,2} la transformación maligna puede ocurrir en cualquier subpoblación de células linfoides del sistema inmune y en cualquier órgano linfode central o periférico.² Los linfomas representan el 4 % de las neoplasias torácicas diagnosticadas y de ellos los linfomas no Hodgkin (LNH) corresponden al 3 % de las enfermedades malignas del adulto. El estímulo antigénico crónico a un sistema inmune desregulado, la inestabilidad genómica y la pérdida de control de la infección por organismos potencialmente oncogénicos son componentes importantes en la causa y patogénesis de esta enfermedad; las lesiones biológicas ocurridas incluyen la activación de proto-oncogenes y la disfunción de genes supresores. A diferencia de muchos tipos de cánceres epiteliales, el genoma de las células del linfoma es relativamente estable.³

Los LNH consisten en la proliferación neoplásica de células linfoides que se diseminan por todo el organismo, dos terceras partes de estos se presentan como linfadenopatías persistentes, periféricas e indoloras, habitualmente solitarias o generalizadas, sin embargo, los LNH presentan mayor frecuencia de enfermedad extraganglionar (20 %) que la enfermedad de Hodgkin (EH)^{4,5} lo cual puede presentar error en el diagnóstico si se manifiesta enfermedad primaria extraganglionar. En aquellos pacientes que no toman en consideración el crecimiento ganglionar asintomático, el problema es mayor ya que aumenta el riesgo de avance de la enfermedad.⁵ Los linfomas extraganglionares son un grupo de enfermedades que se originan en un órgano diferente al ganglio linfático, que puede permanecer circunscrito, u originarse inclusive donde no existe normalmente tejido linfático.^{4,5} La clasificación de la OMS reconoce más de 30 diferentes subtipos de LNH de los cuales el de células B difuso es el subtipo más común, representando el 33 % de todos los casos diagnosticados y más del 80 % de los linfomas agresivos; se trata de un subtipo de alto grado de malignidad y crecimiento rápido.^{1,3,6,7} En adultos jóvenes los linfomas difusos de células grandes son los más frecuentes

^{a,f}Cardiología, Intervencionismo

^{b,c}Cardiología, Ecocardiografía

Instituto del Corazón de Querétaro, Querétaro, Querétaro, México

^dHematología, Clínica, Hospital Ángeles Querétaro, Querétaro, México

^eServicio Social, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Querétaro, Querétaro, Querétaro, México

Comunicación con: Marco Antonio Alcocer-Gamba

Teléfono: 01 (442) 216 2745 y 46, fax 01 (442) 216 4922

Correo electrónico: marco.alcocerg@gmail.com

Recibido: 11/03/2014

Aceptado: 04/11/2014

El linfoma no Hodgkin es una entidad neoplásica que puede presentarse extraganglionarmente en el 20 % de los casos, habitualmente se presenta como linfadenopatía solitaria o generalizada. Se puede presentar error en el diagnóstico si se manifiesta enfermedad primaria extraganglionar ya que pueden presentarse con infiltración primaria a diferentes órganos, a pesar de la dificultad del diagnóstico de linfoma no Hodgkin de localización primaria extraganglionar, los estudios histológicos e inmunohistoquímicos son efectivos a la hora de evitar un diagnóstico erróneo.

La presentación de este caso tiene como objetivo describir este padecimiento en su variedad extraganglionar con infiltración cardíaca en una paciente de 23 años que debutó con disnea progresiva. Se detectó una masa tumoral intraauricular derecha, por lo que se realizó biopsia por cateterismo venoso, que permitió hacer el diagnóstico histopatológico y establecer el tratamiento. Se presentan las experiencias derivadas de la atención del caso y revisión de la literatura médica con especial referencia al diagnóstico y tratamiento.

Resumen

de presentación extraganglionar, y pueden manifestarse con infiltración primaria a diferentes órganos, en ellos la afectación cardíaca ocurre en 20 al 28 % de los casos;^{8,9} su diagnóstico suele ser difícil, ya que sus síntomas son inespecíficos, dependientes de su localización y extensión, mientras que los síntomas generales como fiebre, diaforesis y pérdida de peso se presentan en menos del 20 %.^{4,8,10} El curso más agresivo del LNH se relaciona con el inmunofenotipo o expresión elevada de Ki-67, una molécula que pertenece a la familia del factor de necrosis tumoral.^{2,4} Los linfomas cardíacos primarios son extremadamente raros, tienen una incidencia de 0.0017 a 0.28 % y se definen como el linfoma no Hodgkin (LNH), que afecta exclusivamente al corazón o al pericardio o como gran masa tumoral localizada en el corazón.⁸⁻¹² A pesar de la dificultad del diagnóstico de enfermedad de Hodgkin de localización primaria extraganglionar, dada su infrecuente presentación, los estudios histológicos e inmunohistoquímicos son efectivos para evitar un diagnóstico erróneo.⁵ En cuanto al LNH, el método más sensible para diagnosticarlo es la tomografía por emisión de positrones con 18FDG,⁶ aun así, la prueba diagnóstica de mayor certeza en estos casos, es indudablemente el estudio histológico mediante la biopsia, ya sea del ganglio linfático o del tejido afectado.⁴

Caso clínico

Paciente femenino de 23 años de edad que acudió a consulta por presentar de súbito hemiparesia faciocorporal derecha y disartria. Comenzó su padecimiento dos meses antes de su internamiento con pérdida de peso significativa (7 Kg) y disnea progresiva, inicialmente de medianos esfuerzos que progresó hasta la ortopnea, incapacitándola totalmente, requiriendo oxígeno suplementario.

A la exploración física se encontró dificultad respiratoria importante, taquipnea de 30 respiraciones por minuto, hipoxemia con saturación arterial de oxígeno de 62 % con mascarilla y palidez +/+++ con tumoración subcutánea de 2 x 3 cm en región pectoral izquierda, la biopsia de esta reportó fibroadenoma mamario.

Los exámenes de laboratorio mostraron HB 10.9 g/dL, deshidrogenosa láctica (DHL) 1.7 veces el límite superior normal (LSN), el antígeno CA125 elevado 2.3 veces el LSN; el antígeno carcinoembrionario, la alfafetoproteína, el antígeno CA 15-3 y la fracción beta de la gonadotropina coriónica estaban en rangos normales; asimismo el panel viral, los anticuerpos anti nucleares, anti-ADN, anti Smith, anti Beta 2 Glicoproteína 1 y anti cardiolipina fueron negativos. Se realizó tomografía axial computada (TAC) de cráneo, la cual mostró infarto cerebral subagudo complicado con hemorragia leve y edema perilesional; las TAC de tórax, abdomen y pelvis mostraron tumoración intra-auricular derecha, ensanchamiento importante en la parte superior del mediastino anterior y aumento en el volumen de las glándulas suprarrenales, riñón izquierdo y ambos ovarios.

El ecocardiograma transtorácico mostró una lesión intracavitaria en la aurícula derecha que medía 4.27 x 3.37 cm y que prácticamente la ocupaba totalmente, condicionando estenosis tricuspídea importante; el ecocardiograma transesofágico modalidad Doppler color 76 ° demostró foramen oval permeable (FO) y tumoración (T) fija a la pared libre de aurícula derecha. Se documentó cortocircuito derecha-izquierda paradójico por la ocupación auricular e incremento de la presión intra-auricular; en su modalidad con Doppler color 4 cámaras a 0 °, se identificó una tumoración que protruía hacia el tracto de entrada del ventrículo derecho (VD) y aceleración del flujo de entrada por la obstrucción generada por el tumor, asimismo se observó un aneurisma del septo interatrial (figura 1). Se realizó biopsia por cateterismo venoso

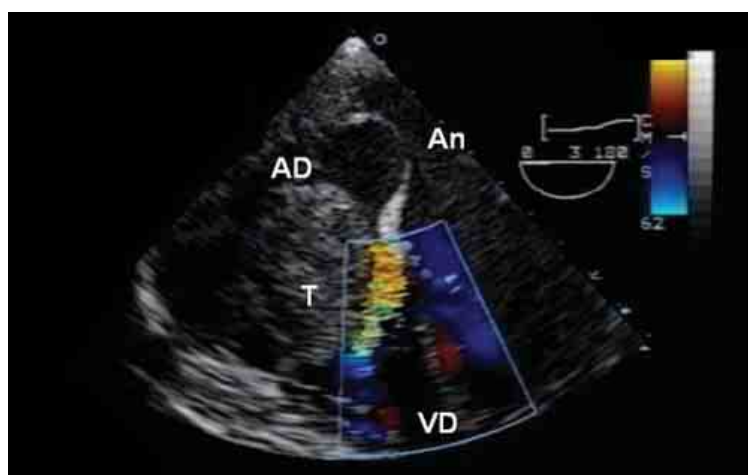


Figura 1 Ecocardiograma transefágico en su modalidad con doppler color 4 cámaras a 0°. Se identifica claramente la tumoración (T) en aurícula derecha (AD) y protruye hacia el tracto de entrada del ventrículo derecho (VD) y se observa aceleración del flujo de entrada por la obstrucción generada por el tumor. Se puede apreciar asimismo aneurisma del septo interatrial (An)

femoral derecho, guiado mediante ecocardiografía transtorácica. El estudio histopatológico demostró proliferación de células linfoides grandes, las cuales tenían núcleos vesiculosos, con nucléolo poco evidente y escaso citoplasma; en algunas áreas se observó esclerosis entre las células (figura 2). El estudio de inmunohistoquímica demostró inmunorreactividad en la membrana citoplásmica de las células neoplásicas con anti-CD45, anti-CD20 y anti-CD30; adicionalmente, se observó tinción nuclear intensa con anti-bcl-6 y hasta un 80 % de índice de proliferación con anti-Ki67 (figura 3). Con estos resultados se diagnosticó linfoma no Hodgkin difuso de células grandes, variante anaplásica, inmunofenotipo “B” CD20 positivo, con Co-expresión de CD30 y bcl-6, con

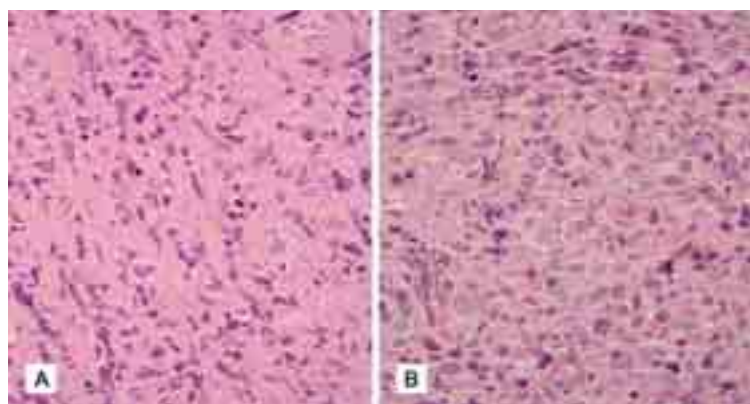


Figura 2 Aspecto histológico de la neoplasia. A) Muestra detalle de los núcleos, los cuales son vesiculosos, con nucléolo poco evidente y escaso citoplasma. Tinción de hematoxilina-eosina, 40X. B) Se observan células grandes, con núcleos vesiculosos, aislados linfocitos pequeños y acentuada esclerosis entre las mismas.

afectación intra-auricular derecha, suprarrenal bilateral, renal izquierda y de ambos ovarios, por lo que se estableció un estadio clínico de Ann Arbor IV-B. Se inició en forma urgente el manejo con quimioterapia tipo CHOP (ciclofosfamida 1200 mg, doxorubicina 70 mg, vincristina 2 mg e hidrocortisona a dosis equivalente a 100 mg de prednisona por día).

Un nuevo ecocardiograma transefágico Doppler color, realizado posteriormente a los 8 ciclos de la quimioterapia descrita, además de inmunoterapia específica con anti-CD20 (rituximab a dosis de 550 mg por vía intravenosa), mostró 2 nódulos en la aurícula derecha, uno en la pared superior, cerca de la vena cava inferior de 1.5 x 0.9 cm y otro en la pared libre de 1.7 x 1.3 cm, demostrando una reducción importante de la tumoración (figura 4), asimismo se realizó tomografía por emisión de positrones (PET/CT) multicorte con contraste iodado y 18F-FDG de 370MBq que demostró imagen hipodensa en aurícula derecha de aproximadamente 1.7 cm sin actividad metabólica, lo que indicó tejido de desvitalización sin evidencia de actividad tumoral a distancia. En el seguimiento a dos años la paciente se encontró neurológicamente íntegra, en clase funcional I de la NYHA, el ECG con ritmo auricular bajo, el ecocardiograma transtorácico con ausencia de tumoración interauricular (Figura 4), sin cortocircuitos, el nuevo PET demostró la misma imagen hipodensa de 1.3 cm sobre la aurícula derecha (figura 5) demostrando remisión completa a dos años.

Discusión

El LNH difuso de células B grande es una entidad heterogénea que exhibe múltiples presentaciones clínicas condicionadas por el subtipo histológico, estadio y localización primaria.^{1,6} Su morfología se compone de células grandes (núcleo del doble del tamaño de un linfocito normal, usualmente más grande que el núcleo de un macrófago), con vesículas, citoplasma basófilo y fracción de proliferación moderadamente elevada.¹⁴

Los tumores cardíacos son entidades raras en la práctica médica, la literatura reporta una incidencia del 0.05 % y una prevalencia de 0.002 a 0.3 % determinada por autopsias;¹⁵ aproximadamente el 75 % es benigno y 25 % maligno, de estas el linfoma se reconoce como una entidad infrecuente, representando alrededor del 0.25 %.^{11,12} Se trata de entidades poco habituales que se caracterizan porque generalmente se asientan en las cámaras cardíacas derechas, muchas veces en la aurícula derecha (AD), desde donde invaden otras estructuras.^{9,12,16} Las manifestaciones clínicas son inespecíficas, no existen signos ni síntomas cardíacos específicos que hagan sospechar un

TC,^{8,20} ya que estos vienen determinados por la localización de la implantación y la extensión del tumor; La embolización es una complicación importante y relativamente común que se presenta en el 25 % de los casos.¹⁶ En el caso que se aporta, la presentación clínica inicial correspondía a disnea severa con posterior infarto cerebral subagudo, correspondiente a este grupo de complicaciones.

Asimismo el uso de RM y/o TAC son opciones para la evaluación de LNH pues ofrecen información sobre la infiltración de tejidos y extensión extraganglionar, además de ayudar a la detección de lesiones metastásicas.¹⁶ Las imágenes por TAC tienen utilidad clínica para diagnóstico de esta enfermedad, así como para valorar la respuesta al tratamiento y poder definir la remisión.⁵ Esta es una técnica tomográfica que usa un haz de rayos X para producir imágenes anatómicas.¹⁷ Actualmente se utiliza en combinación con técnicas de imagen metabólicas combinando la información molecular con la anatómica, lo que permite aumentar la sensibilidad y especificidad del estudio, pudiendo así detectar lesiones menores a 1 cm y reduciendo significativamente los falsos positivos.¹⁷ La gammagrafía con Galio-17 es útil en la localización de la enfermedad, aun cuando puede presentar falsos positivos y negativos, por lo que está siendo actualmente sustituida por la PET/CT,¹ una técnica de imagen tomográfica de medicina nuclear no invasiva, que proporciona información sobre la actividad metabólica de diferentes tejidos generada por detección de fotones de aniquilación tras la introducción corporal de un radiofármaco que decae y emite positrones. El F-FDG,¹⁸ un análogo de la glucosa marcado con un isótopo emisor de positrones, es el radiofármaco más ampliamente utilizado, muestra captación fisiológica variable en tejidos viables, especialmente en cerebro, miocardio y riñones; su utilidad deriva de su elevada actividad en múltiples procesos oncológicos, por lo que es un método con mayor sensibilidad y especificidad en detección, estadificación y monitorización de procesos neoplásicos.^{17,18} Sin embargo, el diagnóstico de certeza, la tipificación y el estadiaje son anatomopatológicos y solo se pueden confirmar con seguridad mediante biopsia de la masa tumoral.^{1,2,16} Para determinar el pronóstico en esta enfermedad es importante la determinación del inmunofenotipo, por lo que se requieren exámenes complementarios y en estos casos la inmunohistoquímica, la citometría de flujo y el estudio citogenético permiten definir el linaje linfocitario, detectar la población monoclonal y definir el tratamiento.^{4,10} La prueba diagnóstica más segura es la biopsia del tejido afectado y en el caso de los linfomas cardíacos, esta se lleva a cabo por vía intravenosa con una sensibilidad del 100 %.^{8,10} La biopsia endomiocárdica puede llevarse a cabo por vía venosa yugular

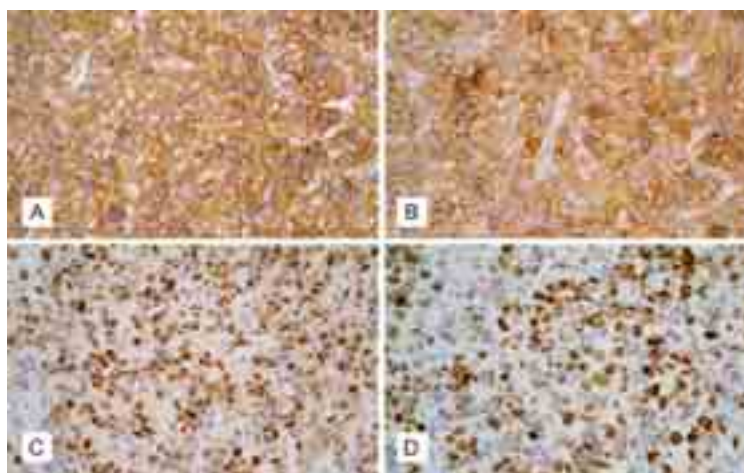


Figura 3 Tinciones de inmunohistoquímica, inmunoreactividad de la membrana citoplásmica con A) anti-CD20 y B) anti-CD30 y de los núcleos con B) anti-bcl-6 y C) anti-Ki67. 40X

interna o femoral, en ambos casos se realiza con control fluoroscópico y ecocardiográfico, la probabilidad de realizar una biopsia endomiocárdica exitosa por vía venosa femoral es de 99.3 %. Se reporta en la literatura una mayor probabilidad tanto de fracaso como de complicaciones (> 12 %) cuando se utiliza la vía yugular en comparación con la femoral.⁸ Gracias a la baja frecuencia de complicaciones la hace un procedimiento seguro y guiado por la tecnología adecuada es un método diagnóstico que sirve para clasificar en forma definitiva la enfermedad.¹³

Debido al reto que presenta el tratamiento de los pacientes con LNH ya que es posible que este se manifieste de diferentes maneras, se han desarrollado



Figura 4 A) Ecocardiograma transesofágico 4 cámaras a 0° posterior a 8 ciclos de tratamiento. Se aprecia la reducción en las dimensiones del tumor (T) fijo en la pared superior de aurícula derecha (AD), se observa válvula tricúspide (VT) sin compromiso obstructivo y ausencia de foramen oval permeable y aneurisma interatrial. B) Imagen de 4 cámaras donde ya no se logra identificar tumoración a nivel atrial derecho, sin presencia de derrame pericárdico y sin datos ecocardiográficos de proceso infiltrativo parietal, función ventricular izquierda preservada posterior a quimioterapia

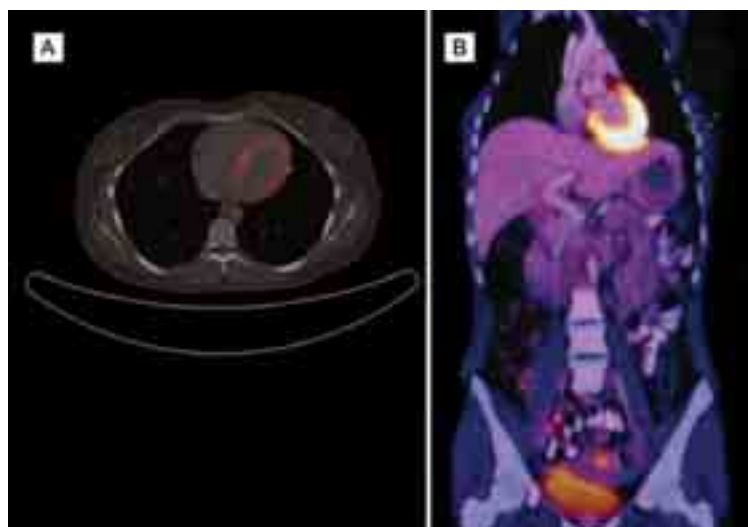


Figura 5 Estudio PET/CT contrastada con 18F-FDG A) Seguimiento a 8 meses corte axial se observa hipermetabolismo en ventrículo izquierdo de carácter fisiológico no patológico, sin evidencia de actividad tumoral en aurícula derecha. B) Seguimiento a 2 años corte coronal, hipermetabolismo ventrículo izquierdo sin concentración de medio de contraste en aurícula derecha indicativo de no actividad tumoral.

los marcadores pronósticos que tienen como objetivos principales: proveer una adecuada predicción de supervivencia para guiar la elección de tratamiento e identificar subconjuntos únicos de pacientes que permita la identificación racional de los objetivos terapéuticos; para ello se creó el índice pronóstico internacional, que es una herramienta para predecir el porvenir de un paciente con LNH agresivo basado en el número de características pronósticas negativas encontradas al momento del diagnóstico.

Los factores que generalmente se han asociado con pobre pronóstico incluyen > 60 años, estadio III/IV o diseminado, aumento de DHL, síntomas B, masa abdominal mayor a 10 cm de diámetro, tres o más sitios extraganglionares, involucro de médula ósea, transformación histológica de bajo grado,^{3,6} mientras que el grupo ECOG identificó una supervivencia a 5 años de 26-73 % en enfermedad con involucro de 2 o más sitios extraganglionares.¹⁶ El estadiaje actual-

mente utilizado es el de Ann Arbor (cuadro I), los estadios I y II abarcan el 35-40 % de LNH y son de pronóstico favorable (supervivencia 95 %); los estadios III y IV son de pronóstico desfavorable (la supervivencia en estadio III es de 75 % y estadio IV algo menor).^{1,2} Los regímenes terapéuticos empleados deben tener en cuenta el tipo histológico de LNH, la edad, la extensión de la enfermedad y los factores de riesgo. Históricamente se había utilizado la radioterapia como tratamiento de elección pero resultaba insuficiente, 15 % de los pacientes presentaban recaídas,³ actualmente la terapia estándar para el manejo del LNH ha sido por varias décadas el régimen de CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona). El tratamiento sistémico es fundamental dado el rápido crecimiento y pronta diseminación metastásica, el papel de la cirugía ha quedado limitado a situaciones muy específicas.^{1,2} Los linfomas extraganglionares deben ser tratados como enfermedad ganglionar, los linfomas agresivos son tratados con quimioterapia combinada, resultando un 80 % de supervivencia a 5 años, mostrando 10-30 % de mejoría comparado con tratamiento único de radioterapia.³ Actualmente se ha incorporado el uso de anticuerpos monoclonales para el tratamiento de LNH. El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico IgG1 terapéutico que se une específicamente con el CD20, en la superficie de los linfocitos B normales y malignos. Tras la unión, se activa la respuesta inmunológica del organismo para lisar las células B marcadas. En pacientes con LNH refractario tratados con rituximab se ha encontrado una efectividad en el 50 %.^{4,6,10} El estudio GELA (Groupe d'étude de Lymphome d'adultes) demostró el beneficio de adicionar rituximab en pacientes > 65 años recientemente diagnosticados con LNH de células, indicando mejoría en la tasa de curación de esta población. Al mismo tiempo, este estudio encontró que el aumento de β_2 -microglobulina > 3 mg/L combinado con más de un sitio de enfermedad extraganglionar es un factor pronóstico negativo en la supervivencia;¹⁹ mientras que el estudio MabThera International Trial (MInT) lo investigó en pacientes jóvenes < 60 años,⁶¹ mostrando resultados satisfacto-

Cuadro I Estadiaje de Ann Arbor

Estadio I	Afectación de una única región ganglionar (I) o de un único sitio u órgano extraganglionar (I-E)
Estadio II	Afectación de dos o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma (II) o afectación localizada de un sitio extraganglionar u órgano (II-E) y una o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma
Estadio III	Afectación de regiones linfáticas ganglionares a ambos lados del diafragma (III), que pueden estar acompañadas por afectación localizada de un sitio u órgano extraganglionar (III-E) o esplénica (IIIS) o de ambas (III-ES)
Estadio IV	Afectación difusa o diseminada de uno o más órganos extraganglionares distantes, con o sin afectación asociada de los ganglios linfáticos

rios con el nuevo esquema, por lo que se plantea el uso de CHOP con rituximab como primera línea terapéutica para LNH difuso de células B.^{6,7}

Dentro del tratamiento deben ser considerados los efectos secundarios que pueden condicionar, en especial el síndrome de lisis tumoral, una urgencia metabólica definida por la presencia de alteraciones electrolíticas acompañadas, o no, de insuficiencia renal. La destrucción tumoral conlleva la liberación de productos que superan la capacidad de excreción renal de los mismos, y se define como al menos dos de las siguientes alteraciones: incremento de la creatinina sérica en dos veces el valor normal; ácido úrico sérico > 7 mg/dL; fósforo sérico > 3 mmol/L; potasio sérico > 6 mmol/L; calcio sérico < 2 mmol/L o producto calcio fósforo > 5.

El manejo actual incluye la hiperhidratación, la corrección de las alteraciones metabólicas y el incremento en la eliminación del ácido úrico.^{1,2,7}

Hasta un 40 % de los pacientes con linfoma llega a presentar masas residuales tras completar el tratamiento inicial, pero menos del 20 % recaerá; los estudios demuestran que pacientes con enfermedad avanzada presentan recaídas en sitios diferentes de la enfermedad inicial.³ Como se mencionó anteriormente diversos estudios han demostrado aumento de captación de FDG en la mayoría de los linfomas, por lo que la PET/CT con 18FDG es una técnica con mayor sensibilidad y especificidad (más del 80 y 90 % respectivamente). Así, uno de los principales objetivos de la PET-FDG será ofrecer al clínico la respuesta metabólica del tumor al tratamiento, definiendo si las

masas residuales corresponden a tejido tumoral viable o a lesiones inactivas o fibróticas. En cuanto al LNH, fundamentalmente al linfoma difuso de células grandes, esta técnica ha demostrado un valor predictivo positivo de 90 a 100 % y un valor predictivo negativo de 80 a 84 % en la evaluación de lesiones residuales al final del tratamiento.⁹ Con base en lo anterior, la paciente mostró la presencia de masa hipodensa sin actividad metabólica, lo que confirmó la respuesta al tratamiento.

Conclusiones

Nuestro caso correspondía a una presentación clínica poco habitual, a pesar del reto que representa el LNH extraganglionar por sus diversas presentaciones clínicas, es fundamental la aproximación diagnóstica para establecer un estadiaje y tratamiento correctos. Asimismo se deben considerar los marcadores pronósticos que dan una pauta sobre el porvenir de la enfermedad, en este caso la paciente se encontraba en un estadio avanzado y con un pronóstico desfavorable, pese a ello, el diagnóstico correcto y oportuno permitió instaurar un tratamiento con excelentes resultados.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Sánchez de Toledo-Codina J. Linfomas. Linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin. *Pediatr Integral*. 2008;XII(6):563-72.
2. Vela-Casas F. Linfomas no-Hodgkin y enfermedad de Hodgkin. *Pediatr Integral*. 2004;VIII(6):475-86.
3. Evans L, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet*. 2003;362(9378):139-46.
4. Ruiz Arguelles G. Fundamentos de Hematología. 4ª ed. México: editorial medica panamericana; 2009.
5. Ballesteros del Rio B, Barbón M, Muela-Molinero A, Fuertes M. Enfermedad de Hodgkin de localización primaria extraganglionar. *An Med Interna*. 2003; 20(2):55-56. Laurie H. Sehn. Optimal Use of Prognostic Factors in Non-Hodgkin Lymphoma *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006:295-302.
6. Sehn LH. Optimal use of prognostic factors in non-Hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006:295-302. Texto libre en <http://asheducationbook.hematologylibrary.org/content/2006/1/295.long>
<http://asheducationbook.hematologylibrary.org/content/2006/1/295.long>
7. Essadi I, Tazi EM, Allam W, Sbitti Y, Ichou M, Erriani H. Primary non Hodgkin's lymphoma of the orbit: A case report. *Med Case Stud* 2011;2(2):19-21.
8. Flox A, Hernández F, Salguero R, Sánchez I, Carbonell A, Tascón J. Linfoma cardíaco primario: diagnóstico mediante biopsia transyugular. *Rev Esp Cardiol* 2003;56(11):1141-44. Texto libre en <http://www.revvespcardiolo.org/es/linfoma-cardiaco-primario-diagnostico-mediante/articulo/13054042/>
9. Gowda M, Khan IA. Clinical perspectives of primary cardiac lymphoma. *Angiology*. 2003;54(5):599-604.
10. Porcar C, Clemente C, García D, Guardia R, Pérez J, García-Bragado F. Linfoma cardíaco primario: diagnóstico citológico y tratamiento con respuesta a poliquimioterapia y a autotrasplante de precursores hematopoyéticos. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *An Med Interna*. 2002;19(6):305-309.
11. de la Torre J, Mayayo E, Fernández F. Varón con masa intracardiaca e insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Patol*. 2003;36(3):339-46.
12. Fuzellier JF, Saade YA, Torossian PF, Baehrel B. Primary cardiac lymphoma: diagnosis and treatment. Report of 6 cases and review of the literature. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2005;98(5):875-80.

13. Lee SP, Choi EK, Kim TM, Park EA, Kim HK, Cho HJ, et al. Multimodality Imaging can help to doubt, diagnose and follow-up cardiac mass. *Korean Circ J*. 2011;41(9):555-58. Texto libre en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3193050/>
14. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*. 1994; 84(5): 1361-92. Texto libre en <http://www.bloodjournal.org/content/84/5/1361.full.pdf+html>
15. Cigarroa J, García Y, Yáñez L, Jiménez S, Martínez A, Ortigón J, et al. Rabdomioma cardíaco tratado quirúrgicamente con éxito y revisión de la literatura. *Arch Cardiol Mex*. 2005;75(Supl 3):113-117. Texto libre en <http://www.scielo.org.mx/pdf/acm/v75s3/v75s3a15.pdf>
16. López J, Torres S, Conde H, Hernández M, Castro J, Aroche R. Linfoma cardíaco primario: Presentación de un caso. *Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc* 2010; 16(4):485-90. Texto libre en <http://www.revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/232/178>
17. Canales M, Coya J. PET en linfomas; a quien, cuando y para que. *Hematológica/edición española* 2008; 9(1):28-33.
18. García J, Rodríguez A, Cabrera A. Tomografía por emisión de positrones de cuerpo completo (PET/TAC) con 18F-fluorodesoxiglucosa. *Rev Esp Med Nucl* 2009;28(2):85-9.
19. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, Solal-Celigny P, Bouabdallah R, Fermé C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol*. 2005;23(18):4117-26. Texto libre en <http://jco.ascopubs.org/content/23/18/4117.long>
20. Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol*. 2006;7(5):379-91.