

El Residente

REVISIÓN - OPINIÓN

Linfoma no Hodgkin. Conceptos Generales

Antonio de Jesús Guerra-Soto,^{*,**} Edson Reboloso-Zúñiga,^{*,***}

Alicia Guadalupe González-Sánchez,^{*,***}

Benjamín Rubio-Jurado,^{*,+} Arnulfo Nava^{*,**,***,++}

RESUMEN. Los linfomas se originan del tejido linfoide. Se desarrollan como consecuencia de la expansión clonal de una u otra línea (o sublínea) linfoide (linfocitos B o T y más raro NK), dando los dos grandes grupos: Linfoma Hodgkin (LH) y linfoma no Hodgkin. El linfoma no Hodgkin (LNH) comprende un grupo de enfermedades relacionadas entre sí. Cada variedad histológica de linfoma no Hodgkin se caracteriza por la transformación maligna de las células linfoideas, con morfología, inmunofenotipo, genética y clínica diferente. Entre la etiología encontramos: virus de Epstein-Barr (EBV), virus linfotrófico humano tipo 1 (HTLV1), herpes virus humano 8 (HHV-8), *Helicobacter pylori*. Los linfomas difusos de células B grandes (30–40%) son los más comunes, seguidos de linfoma de células B folicular (22%). Todos los demás tipos de linfoma tienen una frecuencia menor de 10%. El diagnóstico de los linfomas es histopatológico. El tratamiento se lleva a cabo con poliquimioterapia (CHOP), adicionándole un anticuerpo monoclonal (rituximab), también se emplea radioterapia.

Palabras clave: Linfoma no Hodgkin, virus Epstein Barr, VIH, CHOP, rituximab.

ABSTRACT. Lymphomas of lymphoid tissue that develop as a result of clonal expansion of either line (or subline) lymphoid (B and T lymphocytes and rarer NK) giving the two groups Hodgkin lymphoma (HL) and non-Hodgkin lymphoma. Non-Hodgkin lymphoma (NHL), comprising a group of interrelated diseases, each histological subtype of NHL is characterized by the malignant transformation of lymphoid cells, with morphology, immunophenotype, clinical genetics and different. The etiology found, the Epstein-Barr virus (EBV), human lymphotropic virus type 1 (HTLV1), human herpes virus 8 (HHV-8), *Helicobacter pylori*. Most typical are the B cell lymphoma diffuse large (30- 40%), followed by follicular B cell lymphoma (22%). All other type of lymphoma have a frequency of less than 10%. The diagnosis of lymphoma is pathological and requires sufficient material and can be guided by ultrasound (U.S.) or computed tomography (CT). The treatment is carried out with polychemotherapy (CHOP) adding to it a monoclonal antibody (rituximab), radiotherapy used.

Key words: Non-Hodgkin lymphoma, Epstein Barr virus, HIV, CHOP, rituximab.

* Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica. Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) Hospital de Especialidades (HE), Centro Médico Nacional Siglo XXI (CMNO), Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

** Programa de Servicio Social en Investigación en Salud.

*** Programa de Doctorado en Farmacología. Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara.

+ Servicio de Hematología, UMAE HE, CMNO, IMSS.

++ Dirección de Investigación Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Guadalajara.

Correspondencia:

Dr. Arnulfo Nava. E-mail: navazava@yahoo.com.mx

Dr. Benjamín Rubio-Jurado. E-mail: rubiojb@yahoo.com.mx

Recibido: 1 de abril de 2013. Aceptado con modificaciones: 26 de abril de 2013.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: www.medigraphic.com/elresidente

INTRODUCCIÓN

El linfoma no hodgkin (LNH) comprende un grupo de enfermedades relacionadas entre sí. Cada variedad histológica de LNH se caracteriza por la transformación maligna de las células linfoides, con morfología, inmunofenotipo, genética y clínica diferente.¹ Hay más de 30 tipos diferentes de LNH, aproximadamente 90% son linfomas de células B y en esta línea celular se encuentran 14 variedades; el otro 10% corresponde a linfoma de células T.^{2,3}

Los linfomas se originan del tejido linfoide y se desarrollan como consecuencia de la expansión clonal de una u otra línea (o sublínea) linfoide (linfocitos B o T y más raro NK) dando los dos grandes grupos: linfoma Hodgkin (LH) y linfoma no Hodgkin, los primeros casos registrados de linfoma corresponden al año 1832.^{4,5}

La prevalencia aumenta con la edad y es 50% mayor en hombres que en mujeres, siendo más alta en América del Norte y Europa Occidental y más baja en el Este de Europa y Asia.

Durante los últimos 20 años, la incidencia ha ido en constante aumento en todos los grupos de edad y en ambos sexos, en alrededor de 3-5% por año.⁶

El LNH ocupa el sexto lugar de muerte por cáncer en el mundo.⁴ Cerca de 300,000 casos nuevos se producen cada año, lo que representa el 3% de los casos nuevos de cáncer.⁷

En nuestro país, en el año 2001 se reportaron 102,657 casos de tumores malignos, de los cuales 800 correspondieron a LH y 3,848 a LNH.⁴ De acuerdo al Registro Histopatológico de las Neoplasias de la Secretaría de Salud, se encuentra comprendida entre las primeras cinco causas de muerte por cáncer y su incidencia se incrementa año con año.⁸

En la mayoría de los casos de linfoma no Hodgkin, la causa es desconocida.^{1,6} Algunos subtipos están asociados con infección (por ejemplo, virus de la hepatitis C), factores ambientales, virus de Epstein-Barren, linfoma de Burkitt, con deficiencias inmunológicas constitucionales (síndrome Purtilo) o postrasplante

Figura 1.

Orígenes celulares de representación de linfoma no Hodgkin.

A: Precursor de células B.

B: Precursor de células T.

Abreviaturas:

LCB = Linfoma de células B.

LLP = Linfoma linfocítico pequeño.

LZM = Linfoma de zona marginal (MALT) (postcentro germinal).

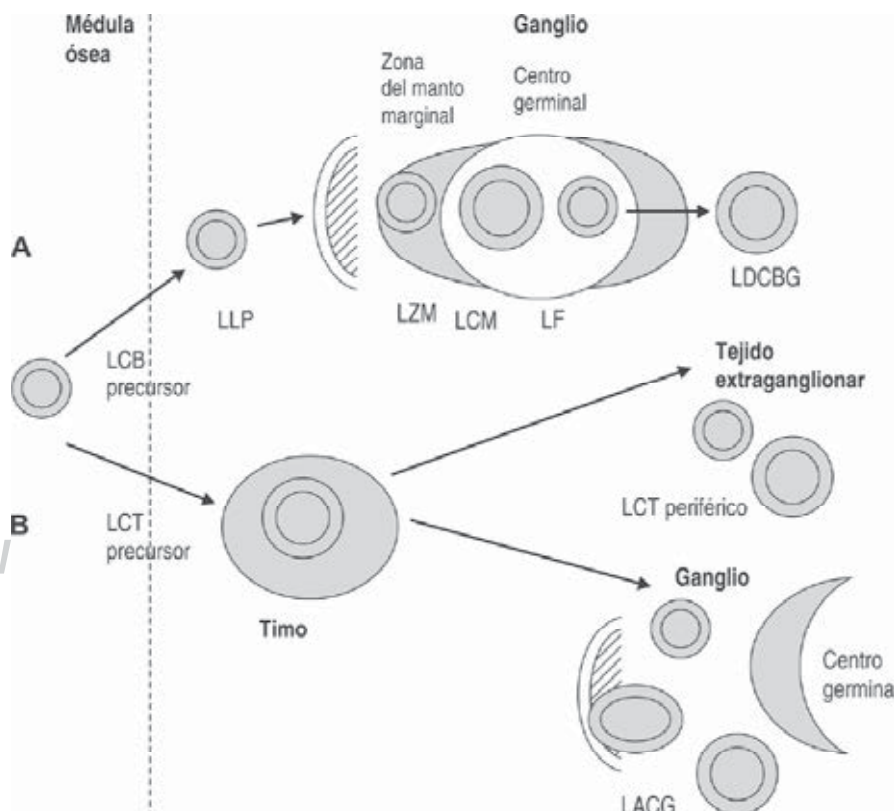
LCM = Linfoma de células del manto (precentro germinal).

FL = Linfoma folicular.

LDCBG = Linfoma difuso de células B grandes.

LCT = Linfoma de células T.

LACG = Linfoma anaplásico de células grandes.



de órganos, y virus humano T-linfotrópico en células T del adulto que causa leucemia y linfoma. La inmunosupresión es el factor de riesgo más claramente definida, lo que lleva a 50,100 veces el exceso de riesgo.^{1,6}

BIOLOGÍA

Los linfomas malignos se derivan de los linfocitos B en diversas etapas de diferenciación (*Figura 1*). Existen dos tipos de tejido linfoides: central (médula ósea y timo) y periférica (sangre, bazo, nódulos linfáticos y asociado a mucosas). La diferenciación de las células B en los tejidos linfoides centrales y periféricos implica cambios en los mecanismos citológicos y que estén en correspondencia con los eventos genéticos y los cambios en la expresión génica (*Cuadro I*).⁶

El genoma de las células de linfoma es relativamente estable y, como ocurre en otros cán-

ceres humanos, también incluyen la activación de proto-oncogenes e interrupción de genes supresores de tumores y esta situación es debida a las tras locaciones cromosómicas (*Cuadro II*).⁶

ETIOLOGÍA

El virus de Epstein-Barr (EBV) es uno de los más importantes en este sentido. Este virus puede dar origen a procesos linfoproliferativos en pacientes con inmunodeficiencias congénitas, con inmunosupresión prolongada postrasplante, en pacientes que reciben quimioterapia (QT) de mantenimiento y en aquellos que reciben terapia inmunosupresora para el tratamiento de trastornos de la colágena. Este virus también se ha encontrado en el LH, sobre todo en el tipo de celularidad mixta. Los pacientes que han padecido mononucleosis infecciosa tienen un mayor riesgo de desarrollar LH.^{4,9}

Cuadro I. Desarrollo de células B y linfomas derivados correspondientes en cada etapa.

	Células B	Genes de Inmunoglobulinas	Mutaciones somáticas	Proteína de inmunoglobulina	Marcador	Linfoma correspondiente	Tejidos afectados
Antígeno extranjero independiente	Células madre	Línea germinal	Ninguna	Ninguna	CD34	B-LBL/ALL	Médula ósea
	Procélulas B	Línea germinal	Ninguna	Ninguna	CD19, CD79a, BSAP, CD34, CD10, TdT		
	Precélulas B	Reordenamiento IgH, cadena g (citoplasma)	Ninguna	IgG	CD19, CD45R, CD79a, BSAP, CD34, CD10, TdT		
	Células B inmaduras	IgL-IgH reordenamiento, IgM (membrana)	Ninguna	IgM (membrana)	CD19, CD20, CD45R, CD79a, CD10, BSAP		
Antígeno extranjero dependiente	Células B maduras	IgL-IgH reordenamiento, IgM e IgD (membrana)	Ninguna	IgM-IgD	CD19, CD20, CD45R, CD79a, BSAP, CD5	Leucemia linfocítica crónica, linfoma B de células del manto	Tejidos linfoides periféricos
	Centro germinal (centroblástico y centrocítico)	IgL-IgH reordenamiento, cambio de clase	Introducción de mutaciones somáticas	Inmunoglobulina (mínima o ausente)	CD19, CD20, CD45R, CD79a, BSAP, CD10, BCL6	Linfoma Burkitt, linfoma de células foliculares, linfoma difuso de células grandes B	
	Células B de memoria	IgL-IgH reordenamiento	Mutaciones somáticas	IgM	CD19, CD20, CD45R, CD79a, BSAP	Linfoma de zona marginal, leucemia linfocítica crónica	
Terminal diferencial	Células plasmática	IgL-IgH reordenamiento	Mutaciones somáticas	IgG>IgA>IgD	CD38, Vs38c, MUM-1CD138	Plasmocitoma – mieloma	

Abreviaturas: ALL = Leucemia linfoblástica aguda. B-LBL = Leucemia linfoblástica B.

Adaptado de: Harris NL, Stein H, Coupland SE et al. Nuevos enfoques para el diagnóstico del linfoma. Hematología 2001: 194-220.

Cuadro II. Translocaciones cromosómicas del linfoma no Hodgkin (LNH).

Tipo de LNH histológicamente	Translocaciones observadas	Casos afectados	Protooncogenes involucrados	Mecanismos de activación de los protooncogenes	Función de los protooncogenes
Linfoma linfoplasmocítico	t(9;14)(p13;q32)	50%	PAX5	Desregulación transcripcional	Factor de transcripción que regula la proliferación de células B y la diferenciación
Linfoma folicular	t(14;18)(q32;q21) t(2;18)(p11;q21) t(18;22)(q21;q11)	80-90%	BCL2	Desregulación transcripcional	Regulador negativo de la apoptosis
Linfoma de células del manto	t(11;14)(q13;q32)	70%	BCL1-Ciclina D1	Desregulación transcripcional	Regulador del ciclo celular
Linfoma MALT	t(11;18)(q21;q21) t(1;14)(p22;q32)	50% Raro	API2-MLT, BCL10	Proteína de fusión	Antiapoptosis Antiapoptosis
Linfoma difuso de células B grandes	der(3)(q27)	35%	BCL6	Desregulación transcripcional	Represor transcripcional
Linfoma Burkitt	t(8;14)(q24;q32) t(2;8)(p11;q24) t(8;22)(q24;q11)	80% 15% 5%	c-MYC	Desregulación transcripcional	Factor transcripcional que regula la proliferación y el crecimiento
Linfoma anaplásico de células T	t(2;5)(p23;q35)	60% adultos, 85% en niños	NPM-ALK	Proteína de fusión	ALK es una tirosinasa

Adaptado de: Harris NL, Stein H, Coupland SE et al. Nuevos enfoques para el diagnóstico del linfoma. Hematología 2001: 194-220.

El virus linfotrófico humano tipo 1 (HTLV1) está asociado con el linfoma de células T del adulto, el cual es endémico en el Este de África, el Caribe, Suroeste de Japón y Nueva Guinea.⁴

El herpes virus humano 8 (HHV-8) se ha relacionado con un tipo raro de linfoma confinado a las cavidades serosas del cuerpo. Se presenta con mayor frecuencia en pacientes seropositivos al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Esto es importante porque ocupa el segundo lugar en frecuencia entre las neoplasias vinculadas.^{4,10} La incidencia de LNH en pacientes con VIH es más de 100 veces la encontrada en la población general.¹¹

Se ha visto relación entre la infección por *Helicobacter pylori* y el linfoma gástrico tipo MALT (tumor linfoide asociado a mucosas).⁴

La inmunosupresión se ha asociado con el desarrollo de linfoma. En enfermedades autoinmunes como la tiroiditis de Hashimoto y el sín-

drome de Sjögren se pueden desarrollar linfomas extraganglionares de la zona marginal tipo MALT. Pacientes con enfermedad de la colágena que reciben terapia inmunosupresora tienen mayor riesgo para desarrollar malignidad hematológica, sobre todo mieloma y linfoma linfocítico pequeño de células B.⁴

Se sabe que cuando existe historia familiar de linfoma hay mayor probabilidad de desarrollar alguna malignidad hematológica, ya sea leucemia mieloide o linfoma, sin necesariamente corresponder a la misma estirpe histológica que padece el miembro de la familia.⁴

Al menos 30 enzimas se han encontrado en el metabolismo del folato y metionina. Estos juegan un papel esencial en el ácido desoxirribonucleico (ADN) y la síntesis de metilación; el disminuir o aumentar la actividad de la enzima se ha asociado con el riesgo de desarrollar LNH, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio.¹²

Cuadro III. Clasificación y frecuencia de linfoma no Hodgkin, de acuerdo con la clasificación REAL (*Revised European-American Lymphoma Classification*) actualizada por la Organización Mundial de la Salud.

Neoplasias de células B	Frecuencia * %
<i>Precusores de neoplasias de células B</i>	
• Precursor de leucemia linfoblástica B / linfoma (precursor de leucemia linfoblástica de células B)	
<i>Neoplasias de células B maduras (periférica)</i>	
• Leucemia linfocítica crónica / linfoma linfocítico de células B pequeñas	7
• Leucemia prolinfocítica de células B	
• Linfoma linfoplasmocítico	1
• Linfoma esplénico de la zona marginal (linfoma esplénico con linfocitos vellosos)	
• Leucemia de células peludas	
• Mieloma múltiple / plasmocitoma	
• Linfoma de células B extranodal de la zona marginal (linfoma MALT)	8
• Linfoma nodal de células B de la zona marginal	2
• Linfoma folicular	22
• Linfoma de células del manto	6
• Linfoma difuso de células B grandes	33
• Linfoma de Burkitt / leucemia	2
Neoplasias de células T y NK	
<i>Precusores de neoplasia de células T</i>	
• Precursor de leucemia T linfoblástica / linfoma (precursor de leucemia aguda linfoblástica de células T)	2
• Linfoma de células NK blásticas	
<i>Neoplasias maduras de células T (periférica)</i>	
• Leucemia prolinfocítica de células T	
• Leucemia linfocítica granular de células T	
• Leucemia agresiva de células NK	
• Linfoma de células T del adulto / leucemia (HTLV1+)	
• Linfoma extranodal de células T / NK, tipo nasal	
• Linfoma de células T tipo enteropatía	
• Linfoma de células T tipo paniculitis	
• Micosis fungoide / síndrome de Sezary	
• Linfoma cutáneo anaplásico primario de células grandes	
• Linfoma de células T periférico, no especificado	
• Linfoma de células T angioinmunoblástico	
• Linfoma primario sistémico anaplásico de células grandes	2
* Para los subtipos con frecuencia de 1%. Todos los otros linfomas representan el restante 7% del total. Adaptado de: Harris NL, Stein H, Coupland SE et al. Nuevos enfoques para el diagnóstico del linfoma. Hematología. 2001: 194-220.	

CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA

Los distintos linfomas tienen diversos orígenes, tienen comportamiento clínico y pronóstico diferente. Un sistema de clasificación que se actualiza continuamente con la nueva información, tanto clínica (pronóstico, tratamiento) como de patología (histología, inmunología, genética), es importante.⁶

En 1993, la Asociación Internacional de Linfoma, integrada por los Estados Unidos, Europa y Asia, se reunieron y publicaron la clasificación de las neoplasias linfoides (clasificación REAL). Los linfomas se identificaron como entidades específicas sobre la base de las apariencias morfológicas, por el inmunofenotipo y las características genéticas. La publicación de esta clasificación fue seguida por una evaluación clínica rigurosa para establecer su validez y reproducibilidad. En 2001, el sistema de clasificación ha sido actualizada con los auspicios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) por la Sociedad de Hematología y la Asociación Europea de Hematología (*Cuadro III*).^{4,6,13}

Los más típicos son los linfomas difusos de células B grandes (30–40%); es el tipo más común en los adultos,^{5,14,15} seguido de linfoma de células B folicular (22%). Todos los demás tipos de linfoma tienen frecuencia menor a 10% (*Cuadro III*). Un algoritmo puede ser utilizado para establecer un diagnóstico sobre la base de la expresión génica, el inmunofenotipo, la morfología, los patrones de localización y la fracción de proliferación (*Cuadro IV*).⁶

El diagnóstico de los linfomas es histopatológico y se requiere de material suficiente; puede obtenerse con biopsia guiada por ecografía (US) o tomografía computarizada (TC).⁴

PRESENTACIÓN CLÍNICA Y ESTADIFICACIÓN

La presentación depende del sitio de localización, la historia natural del linfoma y la presencia o ausencia de síntomas B (pérdida de peso > 10%, sudores nocturnos, fiebre). Los linfomas indolentes a menudo presentan linfadenopatía periféri-

ca que generalmente crece y decrece con el tiempo y suele ser asintomática, a menos que cause compresión, por ejemplo, del uréter, de la órbita, o de la médula espinal. Los linfomas agresivos son de rápido crecimiento y rápidamente pueden llegar a ser muy sintomáticos. El sistema de estadificación estándar para el linfoma no Hodgkin es el mismo que el propuesto para la enfermedad de Hodgkin en la Conferencia de Ann Arbor en 1971. Su uso principal es distinguir el estadio localizado 1 y 2 de la enfermedad de las etapas diseminadas 3 y 4. Para algunos subtipos, especialmente linfomas indolentes, la enfermedad muy extendida es típica, sin que esto establezca mal pronóstico. También, se cuenta con los factores pronósticos o algunos sitios de importancia pronóstica en participación, especialmente la médula ósea y el sistema nervioso central. Los pacientes pueden presentar protuberancias casi en cualquier lugar. Menos de una cuarta parte padecen una adenopatía en cuello. Alrededor de una cuarta parte de los enfermos se presentan con enfermedad extraganglionar en un sitio; los sitios principales son tracto gastrointestinal, cabeza, cuello y piel, pero prácticamente cualquier tejido u órgano puede ser afectado. La presentación también puede ser multifocal. En ocasiones, un paciente puede presentar sólo síntomas (por ejemplo, fatiga, sudoración nocturna o pérdida de peso) y no presencia de masas que son fáciles de biopsiar.^{1,4}

FACTORES PRONÓSTICO

Las características clínicas de pronóstico son principalmente para la enfermedad. Los factores que por lo general han sido aceptados como asociados con mal pronóstico son: edad mayor de 60 años, subtipo histológico, velocidad de sedimentación globular alterada, mal estado general, síntomas B, estadio diseminado, una masa abdominal de más de 10 cm de diámetro, tres o más sitios extraganglionares de la enfermedad, compromiso de hueso y médula, concentración de deshidrogenasa láctica en suero por encima de lo normal y transformación de los grados histológicos anteriores.^{1,4}

El Índice Pronóstico Internacional (IPI) se utiliza para estimar el pronóstico de los pacientes, tomando en cuenta la edad, los valores séricos de la deshidrogenasa láctica (DHL), el estado funcional (ECOG-Karnofsky), el estadio de la enfermedad y la presencia de enfermedad extraganglionar.^{4,13}

TRATAMIENTO

Pilares del tratamiento para el linfoma no Hodgkin han sido la quimioterapia con el esquema base de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP)¹⁶ o la radioterapia. Sin embargo, ahora estamos entrando en una época

Cuadro IV. Algoritmo para el uso de técnicas especiales en el diagnóstico de linfoma.

Morfología: Linfoma de células pequeñas

1. Benigno *versus* maligno
Cadenas ligeras de inmunoglobulinas (kappa y lambda)
Proteína BCL2 en folículos *
Kappa – lambda policlonal o Bcl2 - folículos = Reactiva
Kappa – lambda monoclonal o Bcl2 + folículos = Linfoma de células B pequeñas
2. Clasificación de linfoma de células B pequeñas
CD5+: CLL/SLL *versus* linfoma de células del manto
Ciclina D-, expresión baja de inmunoglobulina, CD23+ = CLL/SLL
Ciclina D+, expresión de inmunoglobulina de superficie, CD23- = Linfoma de células del manto *
CD5-: Linfoma folicular *versus* linfoma de la zona marginal (MALT)
CD10+ = Linfoma folicular
CD10- linfoma de la zona marginal *versus* CD10- linfoma folicular
Bcl6+, CD43-, Bcl2 + folículos = Linfoma folicular
Bcl6-, CD43+, Bcl2- folículos = Linfoma de la zona marginal

Morfología: Linfoma de células grandes

1. Linfoma *versus* tumor no linfoide
CD45 (antígeno común leucocitario), antígenos pan-B y pan-T, cadenas ligeras de inmunoglobulinas, citoqueratina y marcadores de melanoma.
2. Subclasificación de linfomas de células grandes y mediano tamaño
Antígenos pan-B (CD20, CD79a)+ = Linfoma de células B
Ig+ = Linfoma de células B maduras *versus* linfoma linfoblástico
TdT+, CD10+ = Precursor de linfoma linfoblástico B
TdT-, CD10-/+= DLBCL
Ig- = Células B maduras *versus* linfoma linfoblástico
TdT+, CD10+ = Precursor de linfoma linfoblástico B
TdT-, CD10-/+= DLBCL
Antígenos pan-T (CD3, CD2, CD45RO)+ = Linfoma de células T/células NK
TdT+ = Precursor linfoblástico T
TdT- = Células T maduras/linfoma de células NK
CD21+, FDC, CD10+ = Linfoma de células T angioinmunoblástico
CD30+, ALK+ = Linfoma de células grandes anaplásico

Abreviaturas: CLL/SLL = Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico pequeño. MALT = Tejido linfoide asociado a la mucosa. Ig = Inmunoglobulina. DLBCL = Linfoma difuso de células B grandes. NK = Células asesinas naturales. TdT = Desoxinucleotidil transferasa terminal cinasa. ALK = Linfoma anaplásico.

* Puede ser detectado por la expresión de genes (inmunofenotipo) o reordenamiento de genes (técnicas genéticas). Adaptado de Harris NL, Stein H, Coupland SE et al. Nuevos enfoques para el diagnóstico del linfoma.

Cuadro V. Síntomas del linfoma no Hodgkin en remisión urgente.

Linfadenopatía (> 1 cm que persistan durante 6 semanas)

Hepatoesplenomegalia

Tres o más de los siguientes síntomas:

- Fatiga
- Sudores nocturnos
- Pérdida de peso
- Comezón
- Dificultad para respirar
- Infección recurrente
- Dolor en huesos.

en la que se están utilizando anticuerpos monoclonales todos los días. El tratamiento de los LNH es diferente, según sea indolente o agresivo y si es localizado o avanzado.^{1,13}

El primer anticuerpo monoclonal autorizado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de enfermedades malignas fue el rituximab, aprobado en noviembre de 1997.⁸ Rituximab es el anticuerpo monoclonal de primera licencia para la inmunoterapia de NHL y es aplicado como monoterapia o en combinación con agentes quimioterapéuticos.¹⁷ Es un anticuerpo quimérico humano-murino IgG1, que se une específicamente al antígeno de superficie de células B CD20 (*Figura 2*). La proteína glicosilada consiste de las regiones constantes de IgG humana combinada con la región variable de IgG murina, producida por células chinas del ovario del hámster. El anticuerpo induce, mediados por el complemento y dependientes de anticuerpos, efectos citotóxicos sobre CD20-positivo de las células. También se ha informado que induce apoptosis y sensibiliza humanos quimiorresistentes a quimioterapia citotóxica en líneas celulares del linfoma. El anticuerpo es bien tolerado y su efecto tóxico principal es hematológico (trombocitopenia y neutropenia) o relacionados con la infusión. Presenta tasas de remisión de 40-50% en el tratamiento del linfoma indolente en recaída. El Instituto Nacional para la Clínica de Excelencia del Reino Unido aprobó su uso para los pacientes que han fracasado con la quimioterapia estándar.¹

Linfomas indolentes

Representan más de la mitad de los linfomas malignos y, según la clasificación de la OMS, incluyen al linfoma folicular (15-22% del total de LNH), al linfoma de linfocitos pequeños/leucemia linfática crónica B (6-7%), al linfoma

Cuadro VI. Investigaciones hechas antes de iniciar el tratamiento.

Procedimientos esenciales

- Historia completa, tasa de crecimiento de grabación, síntomas actuales, estado funcional.
- Examen físico detallado, con especial atención a todas las áreas de nodo de soporte, incluyendo el anillo de Waldeyer.
- Muestra adecuada de biopsia quirúrgica, lo que permite inmunofenotipificación. Debe ser examinada por un patólogo experto.
- Procedimientos de laboratorio:
 - Cuento sanguíneo completo, incluyendo la velocidad de sedimentación globular
 - Deshidrogenasa láctica en suero, calcio, ácido úrico, electroforesis de proteínas, fosfatasa alcalina.
 - Evaluación de la función renal y hepática
- Estudios imagenológicos:
 - Radiografía de tórax.
 - Tomografía computarizada torácica, abdominal, pélvica.
- Aspirado de médula ósea y biopsia de hueso.
- Análisis genético molecular si está disponible.

Procedimientos opcionales en función del cuadro clínico

- Beta 2 microglobulina.
- Endoscopia (por ejemplo, para el linfoma gástrico tipo MALT).
- Radiografías simples, tomografía ósea o resonancia magnética.
- Tomografía por emisión de positrones (PET).
- Resonancia magnética de cabeza y médula espinal para los síntomas neurológicos.
- Análisis de líquido cefalorraquídeo en pacientes de riesgo.

linfoplasmocítico (2-6%), al linfoma de la zona marginal ganglionar (1-2%) y a los linfomas MALT (6-10%).¹³

Linfoma folicular

Los pacientes con linfoma folicular que presentan una enfermedad localizada es potencialmente curable con radioterapia, es decir, hasta el 98% de este grupo de pacientes entra en remisión completa, y la supervivencia libre de enfermedad de 10 años de los pacientes que tienen linfoma folicular global es del 47%. La mayoría ha diseminado la enfermedad al momento del diagnóstico. Esta neoplasia tiende a ser crónica con recaídas y remisiones, y la quimioterapia estándar no es curativa. Los regímenes que incluyen: clorambuciloral, ciclofosfamida, vincristina y prednisolona (CVP), fludarabina, o regímenes que contienen antraciclina, se diferencian de los efectos tóxicos, pero ninguno afecta la supervivencia global.¹ Para estadios avanzados, los tratamientos convencionales no han funcionado, excepto el trasplante alogénico de médula ósea, el cual parece capaz de curar a estos pacientes.¹³

Linfoma indolente transformado

Los linfomas indolentes de diferentes tipos pueden transformarse en tumores malignos de alto grado. Este cambio se produce hasta en 40% de los pacientes y conduce a la muerte. El tratamiento tiene que ser el mismo que el de linfoma de alto grado, si el paciente está en forma adecuada. Los resultados son, sin embargo, mucho peor que para los casos que se presentan de novo con linfoma de alto grado.¹

Leucemia linfocítica crónica y linfoma linfocítico pequeño

Esta forma de linfoma lentamente progresiva, como su nombre implica, muestra una considerable superposición con células B de leucemia linfocítica crónica. La mayoría de los pacientes son adultos mayores de 60 años que presentan

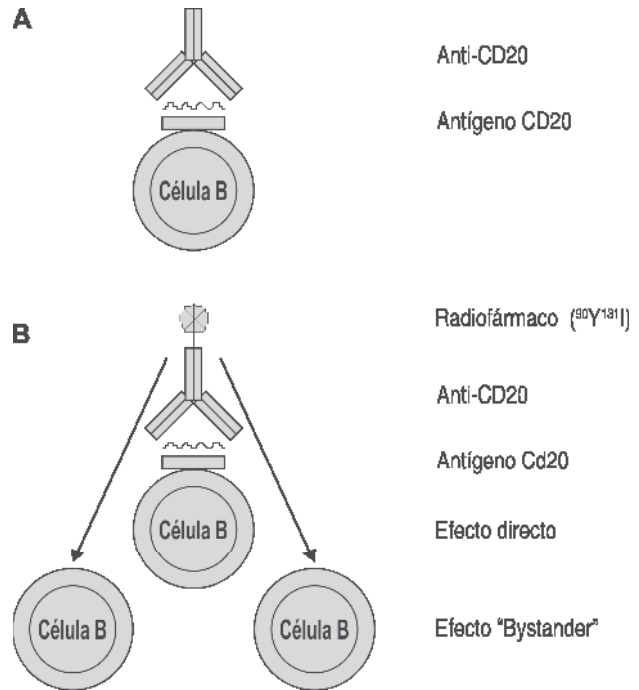


Figura 2. Anticuerpos anti-CD20 para la terapia en el linfoma no Hodgkin. **A:** Anticuerpo solo. **B:** Anticuerpo radiomarcado.

linfadenopatía generalizada. Tiene un tratamiento conservador similar al del linfoma folicular. La quimioterapia de rescate es necesaria, ya que estos tumores son más propensos que los linfomas foliculares de responder a los análogos de la purina de adenosina arabinósido (fludarabina, cladribina).¹

Linfoma de células del manto

Con el tratamiento estándar (incluyendo COP, CHOP), el régimen de primera línea es HyperCVAD y dosis elevadas de metrotexato y citarabina. La mediana de supervivencia para los pacientes con este trastorno es de aproximadamente tres años, mucho más corta que para los enfermos con otros linfomas indolentes; por esta razón, el linfoma de células del manto ahora debe ser considerado como un trastorno agresivo. Se han utilizado nuevos tratamientos, dosis altas de terapia con células madre autólogas de rescate, trasplante alogénico, terapia inmune, ya sea con o sin anticuerpo monoclonal radiomarcado.^{1,13}

Los linfomas agresivos

Linfoma difuso de células B grandes

La radioterapia ha sido el tratamiento de elección para los pacientes con enfermedad localizada. Sin embargo, esta terapia no es suficiente, incluso después de la dosis adecuada, aproximadamente 15% de los pacientes presentarán recaída. Por lo tanto, se asocia a CHOP que ha sido desde 1976 el tratamiento estándar; hay otros esquemas como EPOCH y últimamente R-CHOP.^{1,13}

Linfoma de Burkitt

Representa el 1-2% de los LNH en el adulto. Los pacientes reciben quimioterapia a dosis incrementadas de citostáticos (ciclofosfamida, metotrexato, citarabina) intensivas junto con repetidos tratamientos intratecales, como profilaxis del sistema nervioso central, lo cual da una supervivencia de aproximadamente del 80%. Parece que la adición de rituximab a estas quimioterapias aumenta la tasa de respuesta completa.^{1,13}

Linfoma linfoblástico

Constituye 2-4% de los LNH del adulto. Este linfoma es también muy agresivo y se trata con regímenes basados en estrategias para la leucemia linfoblástica aguda. La diferenciación entre estas dos patologías se establece con base en el porcentaje de linfoblastos en la médula ósea, prestando también la debida atención al sistema nervioso central como un sitio de alojamiento.^{1,13}

Linfoma periférico de células T

Es poco frecuente en poblaciones occidentales, pero es más común y generalmente se relacionan con infecciones del virus HTLV-1 en Asia. Se compone de un grupo heterogéneo de neoplasias, algunas muy raras, que se diferencian por su morfología, fenotipo, presentación clínica,

entre otros. En general, estos son tumores agresivos con mediana de supervivencia de menos de cuatro años, peor que con los tumores agresivos fenotípicos de la célula. El abordaje terapéutico de estos linfomas no está bien definido en la actualidad y los resultados con diferentes regímenes de quimioterapia con o sin adriamicina son poco satisfactorios.^{1,13}

Linfomas extraganglionares

En general debe ser entendido como la enfermedad ganglionar. Los linfomas agresivos suelen ser tratados con quimioterapia combinada, con lo que se consigue un 80% de supervivencia a cinco años, una mejora de 20-30% en el tratamiento con radioterapia sola.¹

Linfoma gástrico de tipo MALT

Aunque los linfomas tipo MALT (Tejido Linfoides Asociado a Mucosas) se puede presentar en otros sitios como las glándulas salivales, pulmón y tiroides, los linfomas MALT tipo gástrico son los únicos asociados a la infección previa con *Helicobacter Pylori*. La erradicación con antibióticos apropiados han dado resultados de regresión del linfoma en tres cuartas partes de los pacientes. La supervivencia a 10 años es de alrededor del 90%, si bien puede suceder la transformación a linfoma de células B grandes.¹

Linfoma del sistema nervioso central

Es un tumor agresivo (por lo general difuso de células B grandes) que surge en el cerebro, leptomeninges o los ojos. Su prevalencia se ha incrementado notablemente en la población inmunocompetente. Tradicionalmente, la radioterapia ha sido el tratamiento de elección, pero la recurrencia del tumor era común, y la quimioterapia (con dosis altas de metotrexato), en combinación con radioterapia, tiene promedio notablemente mejorado para la supervivencia a cinco años. Sin embargo, los efectos neurotóxicos son una complicación típica de este esquema, por lo que se está probando quimioterapia sola.¹

Linfoma testicular

Aunque es poco frecuente, el linfoma testicular primario es la neoplasia testicular más frecuente en hombres mayores de 60 años. A pesar de la presentación aparentemente localizada, la patología es generalmente difusa de células B grandes. El pronóstico es peor que el de la mayoría de los otros sitios con los mismos hallazgos histológicos. Se ha señalado que existe alta frecuencia de recaída en sistema nervioso central, hasta tal punto que se ha usado quimioterapia intratecal profiláctica, además de CHOP y radioterapia adyuvante. Sin embargo, hasta ahora no existe evidencia sólida que justifique la utilización de este enfoque. En general, alrededor de un cuartode los linfomastesticulares soncurados.¹

CONCLUSIONES

El linfoma es una neoplasia cuya frecuencia se encuentra en incremento en todo el mundo. Debido a que se origina a partir del tejido linfoide se puede presentar en cualquier sitio anatómico del organismo.

Es importante reconocer que es causa de mortalidad por enfermedades crónicas no transmisibles y que, en los diferentes tipos de linfomas no Hodgkin, se han demostrado relación causa-efecto que pudiese facilitar el empleo de medidas preventivas.

El uso de anticuerpos monoclonales, en conjunto con la quimioterapia, ha llegado a ser pilar fundamental en el tratamiento de los linfomas, ya que, en general, mejora la supervivencia libre de eventos en pacientes con linfoma no Hodgkin.

BIBLIOGRAFÍA

1. Morton LM, Wang SS, Cozen W, Linet MS, Chatterjee N, Davis S, et al. Etiologic heterogeneity among non-Hodgkin lymphoma subtypes. *Blood*. 2008; 112 (13): 5150-5160. doi: 10.1182/blood-2008-01-133587. Epub 2008 Sep 16. PubMed PMID: 18796628; PubMed Central PMCID: PMC2597610.
2. Guías de Práctica Clínica, Linfomas No Hodgkin en el Adulto. México: Secretaría de Salud; 2009.
3. Shankland KR, Armitage JO, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet*. 2012; 380 (9844): 848-857. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60605-9. Epub 2012 Jul 25. Review. PubMed PMID: 22835603.
4. Murrieta GH, Viallалobos PA, García CS. Linfoma: Aspectos clínicos y de imagen. *An Radiol Mex*. 2009; 1: 81-97.
5. Marshall A, Kipps T, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal J. Williams Manual of Hematology. 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2011.
6. Evans LS, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet*. 2003; 362 (9378): 139-146. Review. PubMed PMID: 12867117.
7. Dos Santos LV, Lima JP, Lima CS, Sasse EC, Sasse AD. Is there a role for consolidative radiotherapy in the treatment of aggressive and localized non-Hodgkin lymphoma? A systematic review with meta-analysis. *BMC Cancer*. 2012; 12: 288. doi: 10.1186/1471-2407-12-288. Review. PubMed PMID: 22793998; PubMed Central PMCID: PMC3464777.
8. Márquez MZN, Nieto CMA. Tratamiento del linfoma no Hodgkin con rituximaby quimioterapia CHOP. Experiencia de 6 años en el Hospital Regional "General Ignacio Zaragoza" ISSSTE. *Acta Médica Grupo Ángeles*. 2007; 5 (1): 17-22.
9. Beltrán GB, Morales LD, Quiñones AP et al. Desorden linfoproliferativo de células B asociado al virus Epstein Barr y relacionado a la edad: reporte de 9 casos y revisión de la literatura. *Acta Med Peruana*. 2008; 25 (1): 42-45.
10. Ocampo-García K, Dolores-Velázquez R et al. Linfoma no Hodgkin centrofacial relacionado a VIH. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Revista española de Cir Oral Maxilofacial*. 2012; 34 (2): 75-80.
11. Pizarro A, García H, Riquelme A, Carmona J, Cortés C. [Lymphomas associated with HIV infection in patients at the Hospital San Borja Arriarán /Fundación Arriarán 2001-2008, Santiago, Chile]. *Rev Chilena Infectol*. 2013; 30 (1): 23-30. doi: 10.1590/S0716-10182013000100004. Spanish. PubMed PMID: 23450406.
12. Nasr AS, Sami RM, Ibrahim NY. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms (677C > T and 1298A > C) in Egyptian patients with non-Hodgkin lymphoma. *J Cancer Res Ther*. 2012; 8 (3): 355-360. doi: 10.4103/0973-1482.103512. PubMed PMID: 23174714.
13. Sánchez GB, Salar SA. Manejo actual de los linfomas no Hodgkinianos. Servicio de Hematología Clínica. Hospital del Mar. Barcelona: Editorial Jano; 2010.
14. Bret C, Klein B, Moreaux J. Gene expression-based risk score in diffuse large B-cell lymphoma. *Oncotarget*. 2012; 3 (12): 1700-1710. PubMed PMID: 23482333.
15. Tirado CA, Chen W, García R, Kohlman KA, Rao N. Genomic profiling using array comparative genomic hybridization define distinct subtypes of diffuse large B-cell lymphoma: a review of the literature. *J Hematol*

- Oncol. 2012; 5: 54. doi: 10.1186/1756-8722-5-54. Review. PubMed PMID: 22967872; PubMed Central PMCID: PMC3479011.
16. Dorth JA, Prosnitz LR, Broadwater G, Beaven AW, Kelsey CR. Radio therapy dose-response analysis for diffuse large B-cell lymphomawith a complete response tochemotherapy. Radiat Oncol. 2012; 7: 100. doi: 10.1186/1748-717X-7-100. PubMed PMID: 22720801; PubMed Central PMCID: PMC3464871.
17. Roscher M, Hormann I, Leib O, Marx S, Moreno J, Miltner E et al. Targeted alpha-therapyusing [Bi-213]anti-CD20 as novel treatment option for radio- and chemoresistant non-Hodgkin lymphomacells. Oncotarget. 2013; 4 (2): 218-230. PubMed PMID: 23474846.