



LINFOMAS

Hematología

Daniela García Penagos

LINFOMA DE HODGKIN

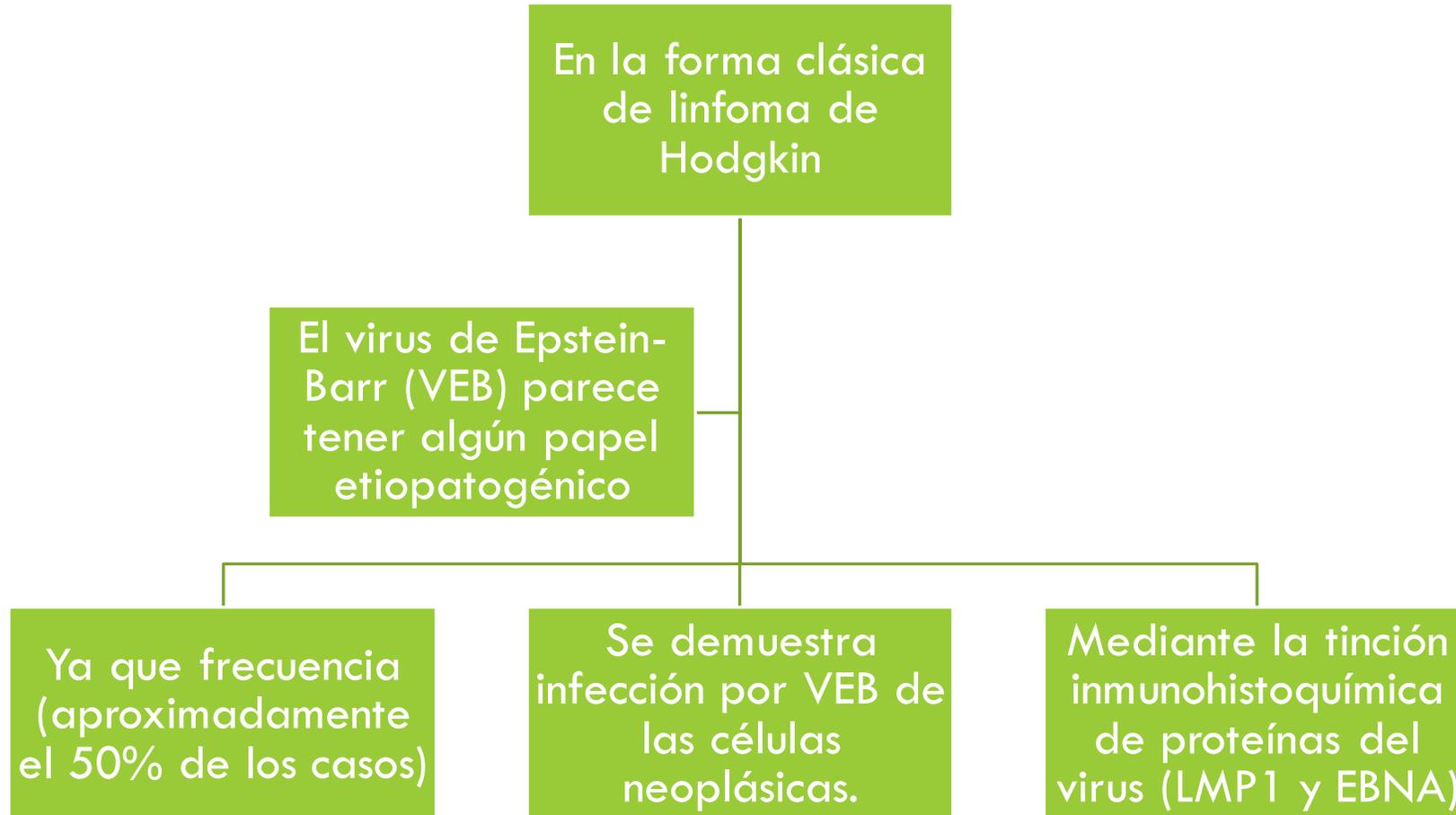
Es una neoplasia linfoide monoclonal de origen B. En el que la célula neoplásica característica es la denominada célula de Reed-Sternberg

Constituye al 1% de todas las neoplasias y es más frecuente en varones, Presenta una curva bimodal para la edad, con un primer pico de incidencia entre la segunda y la tercera década y un segundo pico hacia los 60 años.

La variedad histológica de esclerosis nodular sólo presenta el primer pico de incidencia y es más frecuente en mujeres.

La etiología es desconocida

LINFOMA DE HODGKIN



ANATOMÍA PATOLÓGICA

El
linfoma
de
hodgkin
se
define

Por la presencia de células de Reed-Sternberg en biopsia, si bien hay que tener en cuenta que estas célula no es patognomónica de la enfermedad.

Se considera que la célula de Reed-Sternberg es un linfocito B activado del centro germinal. Presenta como marcadores característicos el CD15 y el CD30 o Ki-1

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Morfológicamente son células grandes, con abundante citoplasma

Y núcleo bilobulado con grandes nucleolos que se tiñen intensamente de azul con Giemsa.

Como variantes de las células de Sternberg, se encuentran la célula de Hodgkin

Y la célula lacunar (variante de la enfermedad de tipo esclerosis nodular)

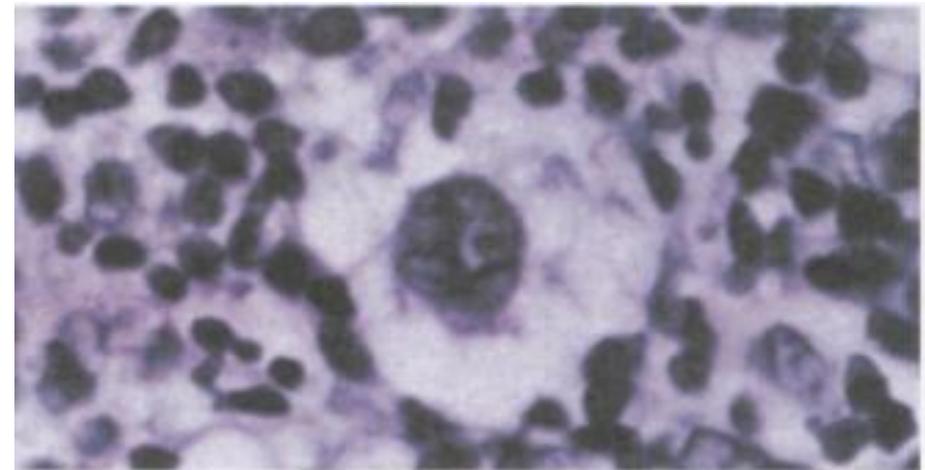
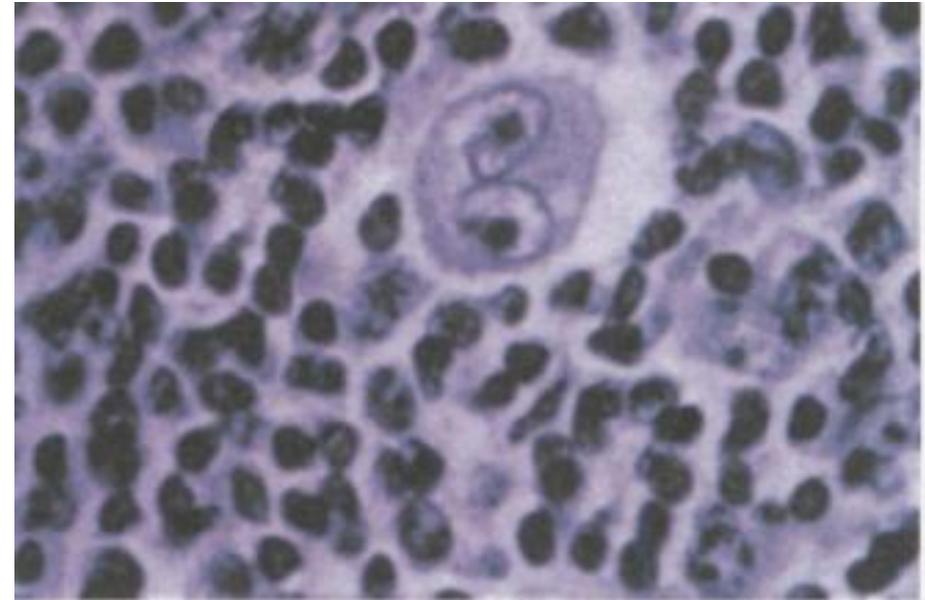


Figura 13.1. Célula de Reed-Sternberg (*arriba*) y célula lacunar (*abajo*)

ANATOMÍA PATOLÓGICA

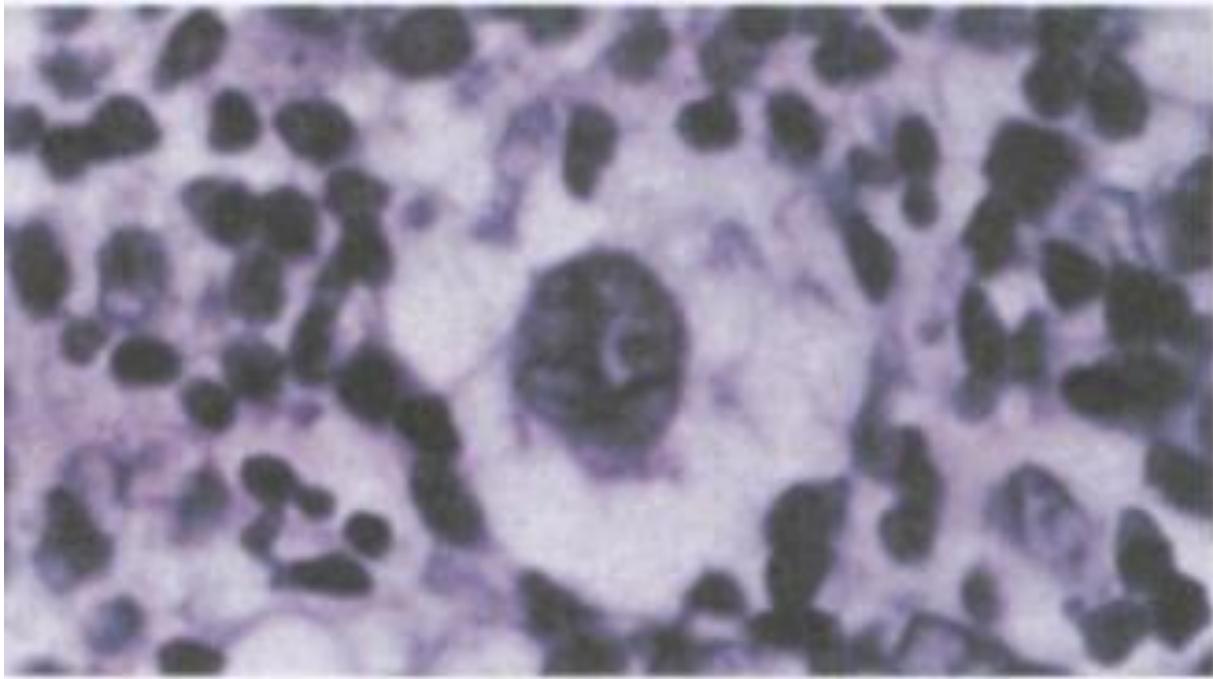


Figura 13.1. Célula de Reed-Sternberg (*arriba*) y célula lacunar (*abajo*)

Además de estas células, en la biopsia de la enfermedad de Hodgkin



Se encuentra un fondo inflamatorio no neoplásico



Compuesto por linfocitos pequeños reactivos, histiocitos, células plasmáticas, leucocitos neutrófilos y eosinófilos

CLASIFICACIÓN DE LA OMS

Linfoma de Hodgkin variedad predominio linfocítico nodular

Neoplasia linfoide B, que se caracteriza por crecimiento nodular y cuya célula tumoral característica es la célula L-H o en palomita de maíz.

Esta célula presenta fenotipo B (CD45 y CD20) y carece de marcadores CD15 y CD3.

Situación inversa a la célula de Reed-Sternberg de las formas clásicas. Se presenta sobre todo, en varones de 30-50 años y habitualmente en estadios localizados I y II

LINFOMA DE HODGKIN CLÁSICO

Predominio linfocítico

5%-15% de los casos. Es el de mejor pronóstico y generalmente afecta a personas de edad media.

Histológicamente, se caracteriza por células tumorales de Reed-Sternberg y de Hodgkin salpicadas sobre un fondo compuesto por linfocitos pequeños reactivos

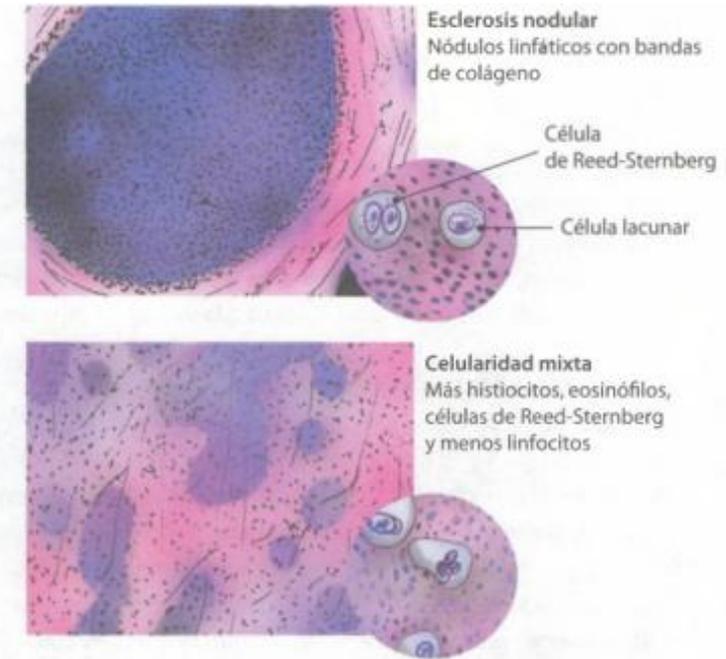
No suele acompañar de síntomas B y se presenta en estadios localizados

Esclerosis nodular

40%-75% de los casos. Variedad histológica más frecuente. Es la segunda con mejor pronóstico tras la de predominio linfocítico

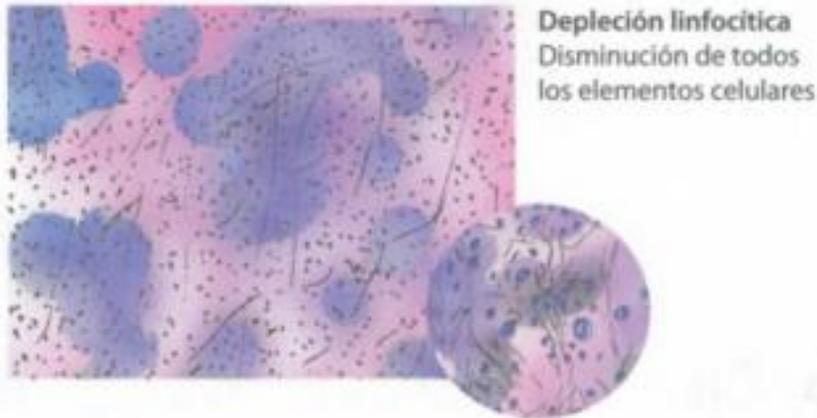
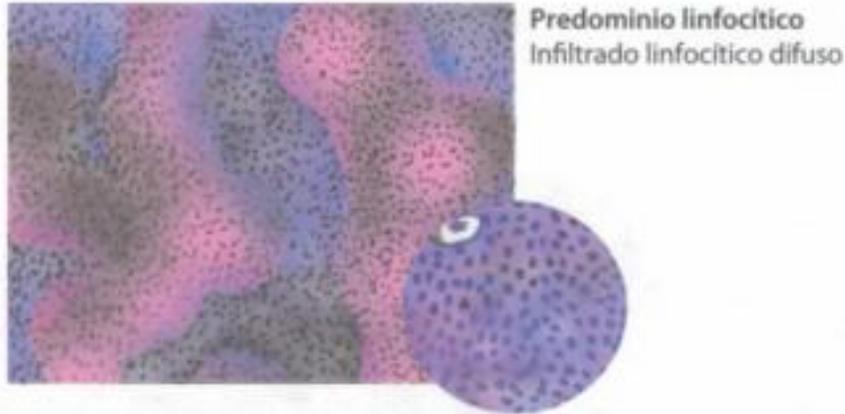
Se caracteriza por la presencia de bandas de fibrosis rodeando nódulos tumorales.

Son típicas de esta variedad histológica las células lacunares. Es propio de mujeres jóvenes, con frecuencia afecta al mediastino y se acompaña de prurito.



3.2. Clasificación histológica en la enfermedad de Hodgkin

LINFOMA DE HODGKIN CLÁSICO



Celularidad mixta

20-40% de los casos. Existen proporciones similares de células reactivas inflamatorias (neutrófilos, eosinófilos)

Es de pronóstico intermedio. Aparece sobre todo en personas de edad media, frecuentemente con síntomas sistémicos y con enfermedad extendida

Depleción linfocítica

5-15% de los casos. Es la variedad de peor pronóstico.

Se caracteriza por presencia de abundantes células neoplásicas de Reed-Sternberg y de Hodgkin y escasos linfocitos pequeños reactivos acompañantes. Se suele acompañar de síntomas B, diseminación y edad avanzada

DISEMINACIÓN DEL LINFOMA DE HODGKIN

- La forma habitual de diseminación es por vía linfática, de forma que se extiende desde el origen (normalmente cervical) hacia zonas linfáticas vecinas y de ahí a las siguientes en vecindad.

- Este patrón de diseminación por contigüidad es característico de la enfermedad de Hodgkin y lo diferencia del resto de linfomas.

- Además de la vía linfática, la enfermedad puede diseminarse también por contigüidad a órganos o estructuras vecinas y, más raramente, por vía hematógena
- Por ejemplo: afectación de la médula ósea, nódulos pulmonares múltiples.

ESTADIFICACIÓN

Estadio	Áreas afectadas
I	Una sola área ganglionar
IE	Una localización extralinfática (afectación localizada)
II	Dos o más áreas ganglionares en el mismo lado del diafragma
IIIE	Un órgano o localización extralinfática (afectación localizada), más una o más áreas ganglionares al mismo lado del diafragma
III	• Áreas ganglionares a ambos lados del diafragma
III1	• Limitado a abdomen superior (ganglios portales, celíacos, esplénicos y bazo)
III2	• Afectación de ganglios abdominales inferiores (paraaórticos, ilíacos, inguinales, mesentéricos), con o sin afectación de abdomen superior

Para la estadificación del linfoma, se emplea la clasificación de Ann-Cotswolds



Además del estadio, se añade la letra A o B, según haya, respectivamente, ausencia o presencia de síntomas B



Se denomina síntomas B a la presencia de fiebre tumoral, sudoración nocturna y pérdida de peso inexplicada superior al 10% del peso previo en los últimos 6 meses, el prurito que con frecuencia acompaña a los síntomas B

ESTADIFICACIÓN

El sufijo X implica enfermedad voluminosa o Bulky

(Masa > 10 cm mediastínica que ocupe más de un tercio del diámetro intratorácico)

III E	Un órgano o localización extralinfática (afectación localizada), más afectación de áreas ganglionares a ambos lados del diafragma
III S	Afectación esplénica, más afectación de áreas ganglionares a ambos lados del diafragma
III SE	Un órgano o localización extralinfática (localizada) y afectación esplénica, más afectación de áreas ganglionares a ambos lados del diafragma
IV	Afección difusa o diseminada de uno o más órganos extralinfáticos, con o sin afectación ganglionar, p. ej., hígado, médula ósea u otros sitios extranodales no contiguos a los ganglios

- A o B: según ausencia o presencia de síntomas B
- E: en general, es afectación de una única zona extranodal de forma localizada y que es contigua o proximal a la zona ganglionar afectada

Tabla 13.1. Estadificación de Ann-Arbor-Cotswolds

ESTADIFICACIÓN

Se consideran áreas
linfáticas las siguientes:

Anillo de Waldeyer,
cervical-
supraclavicular-
occipital y
preauricular.

Infraclavicular, axilar
y pectoral, hiliar
mediastínica,
epitrocLEAR y
paraaórtica,
mesentérica, iliaca,
inguinal y femoral,
poplíteo y bazo.

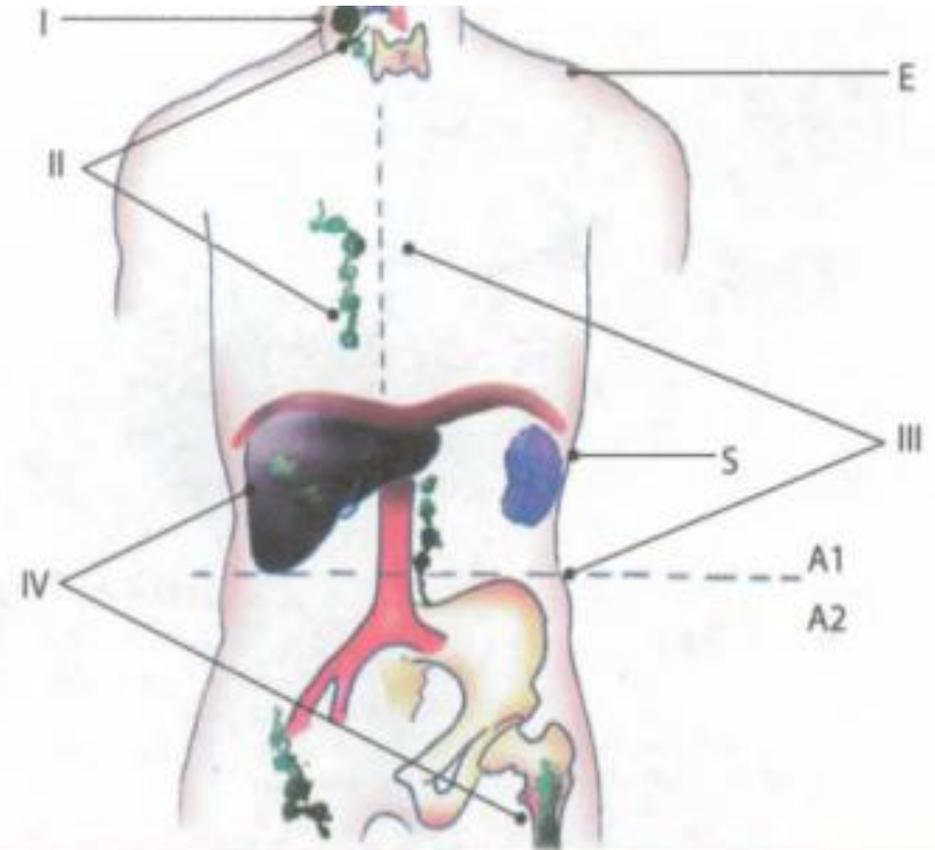


Figura 13.3. Linfoma de Hodgkin. Clasificación de Ann-Arbor-Cotswolds

CLÍNICA

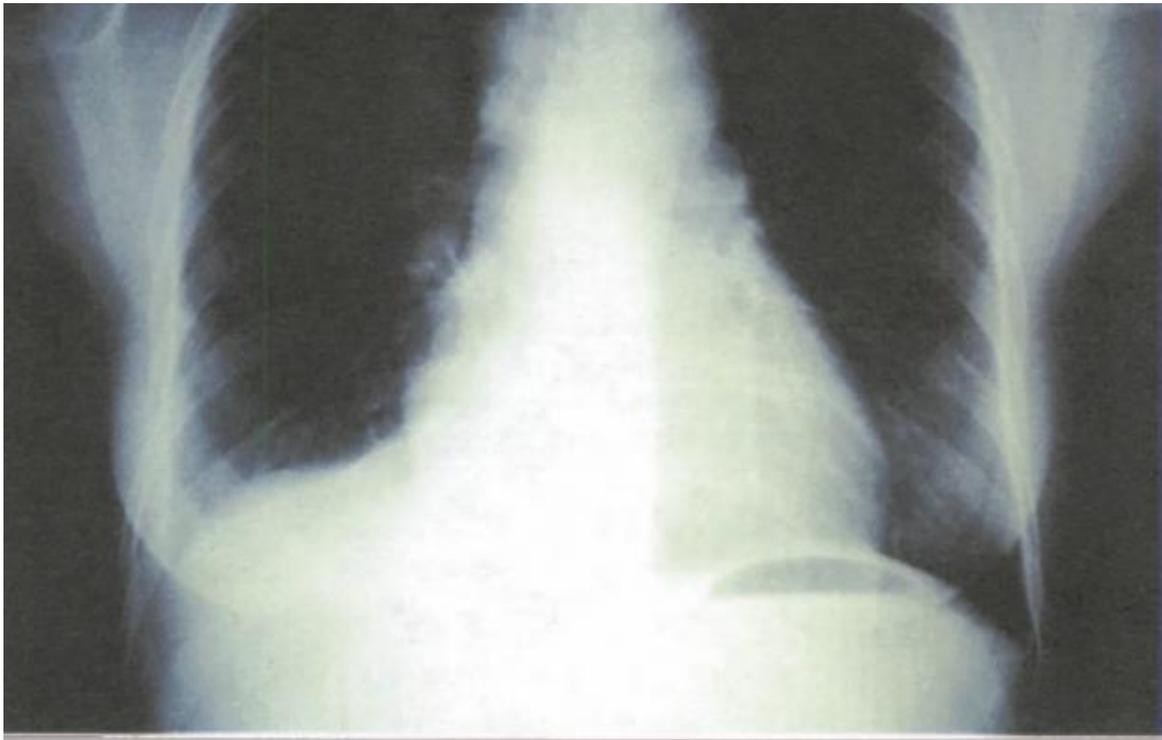


Figura 13.4. Linfoma de Hodgkin. Ensanchamiento mediastínico

La mayoría de los pacientes se presentan con la aparición de adenopatías periféricas, fundamentalmente cervicales, y en segundo lugar, mediastínicas no dolorosas, a veces incluso con fluctuación espontánea.



La afectación mediastínica es típica de la variedad de esclerosis nodular, mientras que la afectación esplénica y abdominal es más frecuente en el subtipo de celularidad mixta.



Es típico en el linfoma de Hodgkin que las adenopatías se vuelvan dolorosas por la ingesta de alcohol.

CLÍNICA

Pueden existir síntomas B hasta en un 40% de los pacientes (fiebre tumoral, sudoración nocturna y pérdida de peso superior al 10%).

El prurito es otro síntoma típico de esta enfermedad. Existe afectación esplénica en el 30% de los casos y hepática en el 5% siempre con afectación esplénica previa.



Los pacientes con linfoma de Hodgkin tienen una leve inmunodeficiencia celular, pero solo raramente presentan enfermedades oportunistas (hongos, Pneumocytis, toxoplasma) antes de iniciar tratamiento.



Es una excepción herpes zóster, que si aparece con mucha frecuencia, tanto en pacientes tratados como no tratados.

PRUEBAS DE LABORATORIO Y TÉCNICAS DE IMAGEN

- Según progresa la enfermedad, suele aparecer anemia de trastornos crónicos.
- Otras hallazgos en el hemograma pueden ser leucocitosis con eosinofilia y, en fases avanzadas, linfopenia.
- La velocidad de sedimentación globular se encuentra incrementada, y es un parámetro útil para la valoración de recidivas.

PRUEBAS DE LABORATORIO Y TÉCNICAS DE IMAGEN

El diagnóstico se basa en la anatomía patológica del ganglio.

Para el estudio de extensión, se utilizan distintas técnicas complementarias: TC, RM, gammagrafía con galio y PET

La TC y la RM presenta el inconveniente de que los ganglios que no han aumentado de tamaño, pero que se encuentran infiltrados, no son detectados, mientras que la gammagrafía con galio y la PET detectan actividad tumoral, por lo que además también son útiles en la valoración de masas residuales y de la respuesta al tratamiento.

La biopsia de médula ósea se realiza casi siempre, exceptuando los estadios muy precoces.

La laparotomía de estadificación se realizaba antiguamente con gran frecuencia, pero en la actualidad no está indicada.

TRATAMIENTO

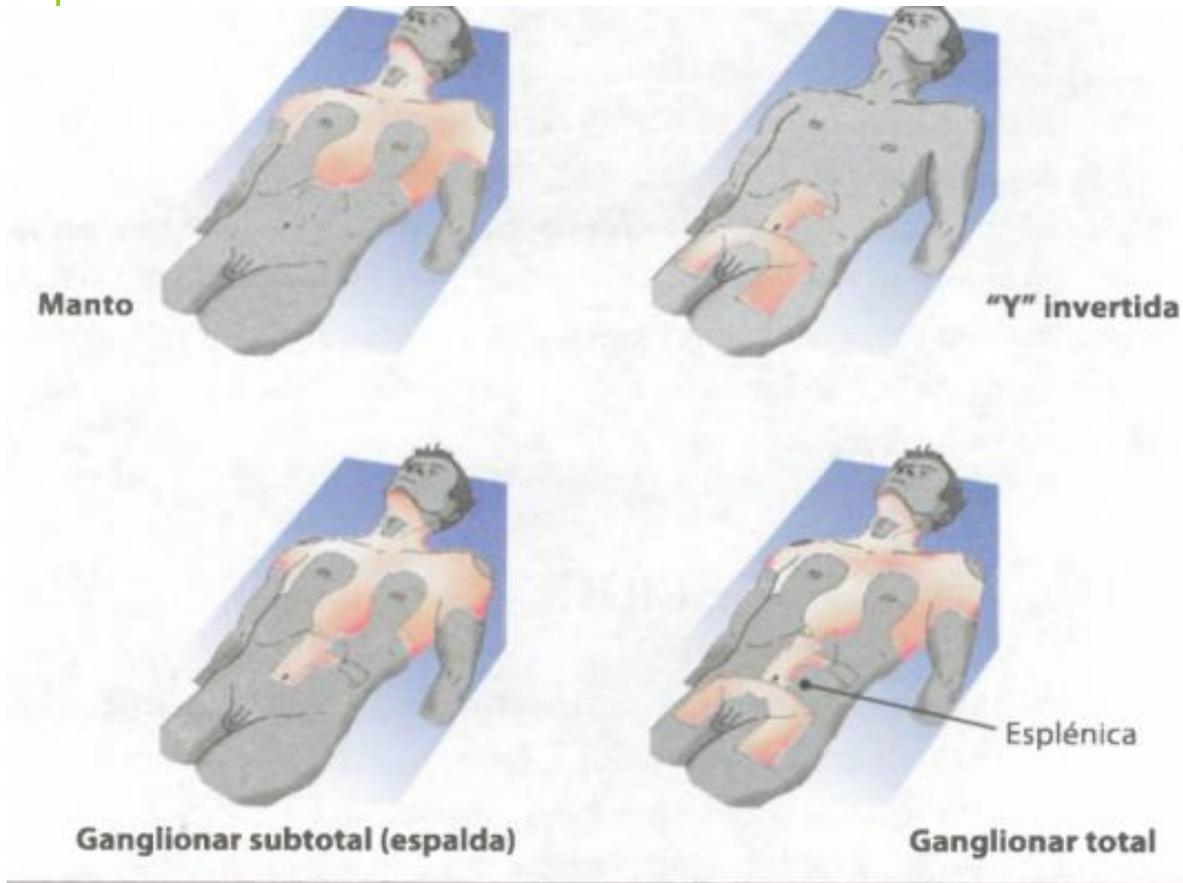


Figura 13.5. Radioterapia en campos ampliados

En la actualidad, el estándar es el tratamiento combinado con cuatro ciclos de quimioterapia con esquema tipo ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbicina)

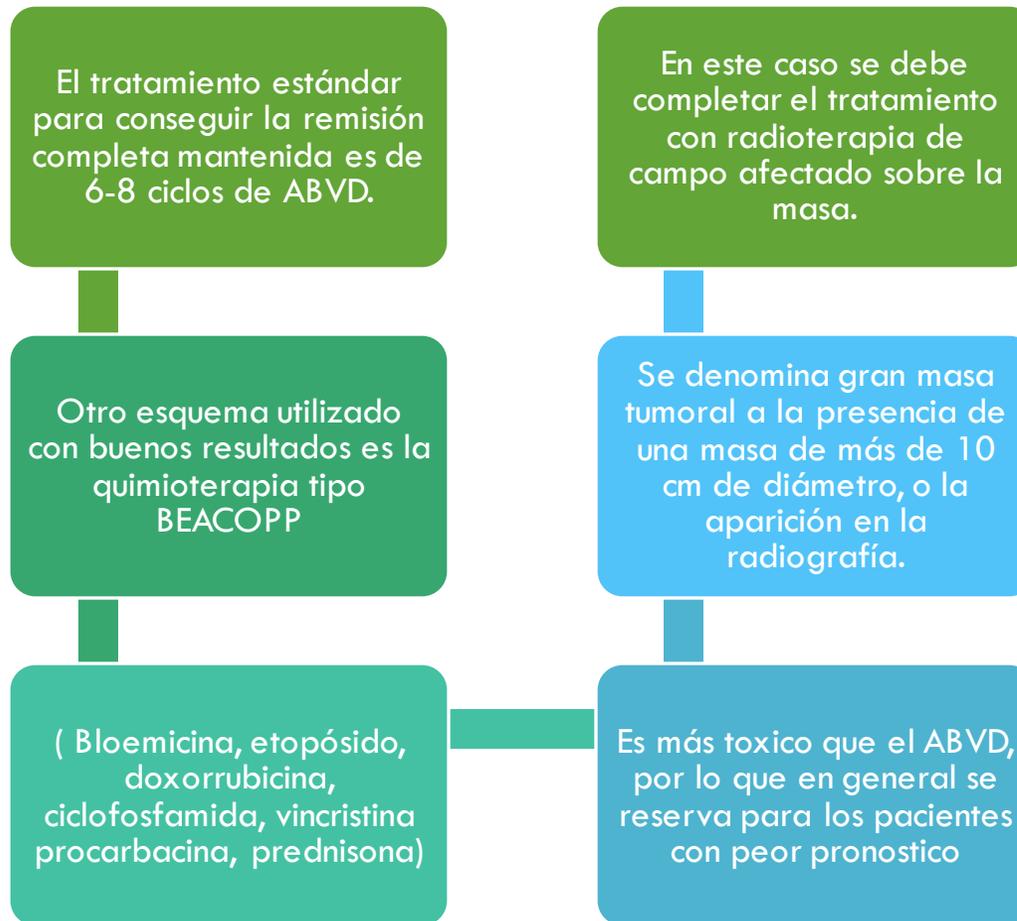
Más radioterapia de campo afectado en una dosis total de 20-30Gy.

Clásicamente, se realizaban tratamientos con radioterapia sola en campos ampliados, que irradiaban todas las estructuras linfáticas afectadas, pero esta practica se ha abandonado por su gran toxicidad.

TRATAMIENTO

- Otro esquema de radioterapia que ha sido utilizado en el tratamiento del linfoma de Hodgkin es el MOPP (mostaza, vincristina, procarbacin, y prednisona)
- Pero produce con gran frecuencia esterilidad (azoospermia en el 100% de los varones) y segundas neoplasias, por lo que ya no se usa, en favor del esquema ABVD, que es el tratamiento de elección.

TRATAMIENTO DE ESTADIOS AVANZADOS (III Y IV O SÍNTOMAS B O MASA BULKY)



TRATAMIENTO DE RECIDIVAS

Las recidivas se tratan con quimioterapia intensiva y autotrasplante de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica.

Estadios limitados IA y IIA (sin síntomas B ni masa <i>Bulky</i>)	ABVD x 4 + RT campo afectado
Estadios avanzados III y IV; I y II con síntomas B o masa <i>Bulky</i>	<ul style="list-style-type: none">• ABVD x 6-8• RT campo afectado sobre masa <i>Bulky</i>• BEACOPP segunda opción, sobre todo en pacientes de mal pronóstico (IPS > 4) (régimen con > toxicidad)
Recidivas	PoliQT intensiva + autotrasplante de médula ósea

Tabla 13.2. Tratamiento del linfoma de Hodgkin

COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO

La radioterapia en mediastino puede producir hipotiroidismo, lesión pulmonar y cardíaca y aparición de segundas neoplasias

Por su parte, la quimioterapia puede causar esterilidad, fibrosis pulmonar, lesión cardíaca y aparición de segundos tumores

En general existe un 1% de posibilidades de desarrollar leucemia aguda mieloblástica o síndromes mieloplásicos tras una media de 5 años después de radioterapia o quimioterapia

Otros tumores que pueden aparecer son otros linfomas y tumores de mama tras radioterapia

PRONÓSTICO

Según el índice pronóstico internacional (IPS) par estadios avanzados, son factores pronósticos adversos los siguientes:

- Masculino
- Edad >45 años
- Estadio IV
- Hemoglobina <10,5 g/dl
- Leucocitos > 15. 000/ mm
- Linfocitos <600/mm
- Albumina sérica < 4/dl

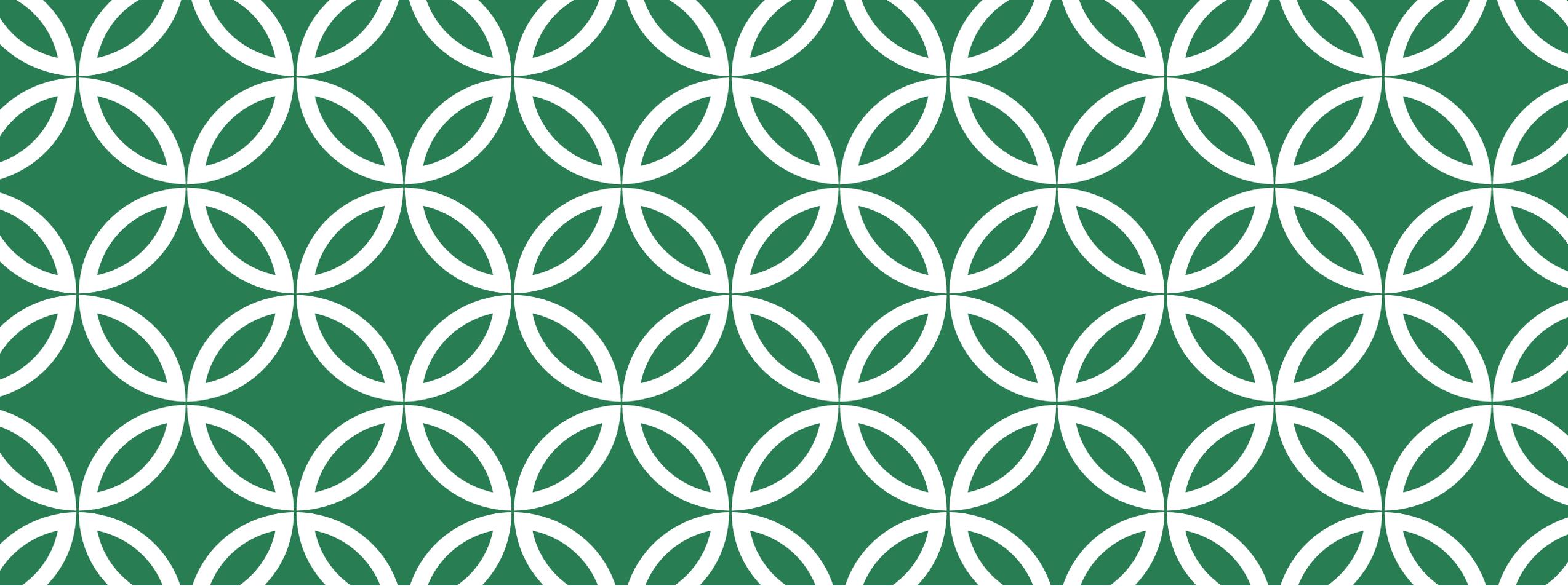
PRONÓSTICO

El IPS divide a los pacientes con estadio avanzado en tres grupos de riesgo según su supervivencia esperada

- Bajo riesgo: puntuación 0-1
- Riesgo intermedio: puntuación 2-3
- Alto riesgo: puntuación $>$ o igual a 4 (4-7).

Otros factores desfavorables generales son:

- Histologías de celularidad mixta y depleción linfocitaria
- Síntomas B
- Prurito pertinaz
- Masa voluminosa o Bulky
- Aumento de la VSG
- Lesión E (extanodal) de tres o más áreas ganglionares.



LINFOMA NO HODGKIN

Hematología

GENERALIDADES

Son neoplasias de origen linfoide B, T y NK. Los más frecuentes derivan de linfocitos B, mientras que los informas T son menos frecuentes, excepto en la infancia. Constituyen el 2-3% de todas las neoplasias y son cuatro veces más frecuentes que la enfermedad de Hodgkin. Predominan en varones de edad media. El subtipo histológico más frecuente es el difuso de células B grandes, seguido del folicular.

ETIOLOGÍA

Disfunción inmunológica previa

Inmunodeficiencia combinada grave, ataxia-telangiectasia, síndrome de Wiskott-Aldrich, inmunodeficiencia variable común, trasplante, SIDA

Radioterapia o quimioterapia

Previas

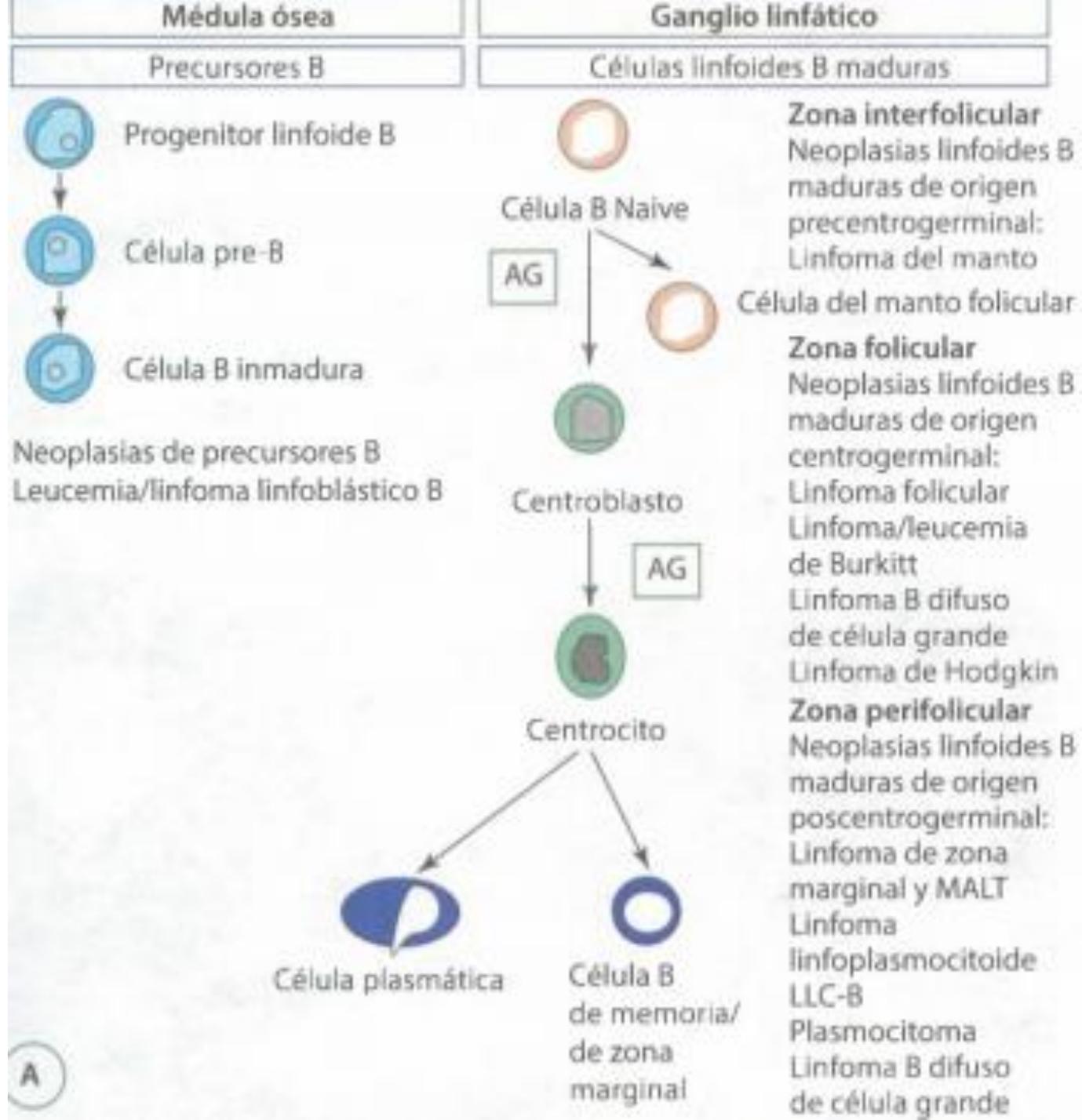
Virus

Epstein-Barr (VEB), en relación con linfoma de Burkitt, linfomas e inmunodeficiencia, linfomas NK y enfermedad de Hodgkin.

ETIOLOGÍA

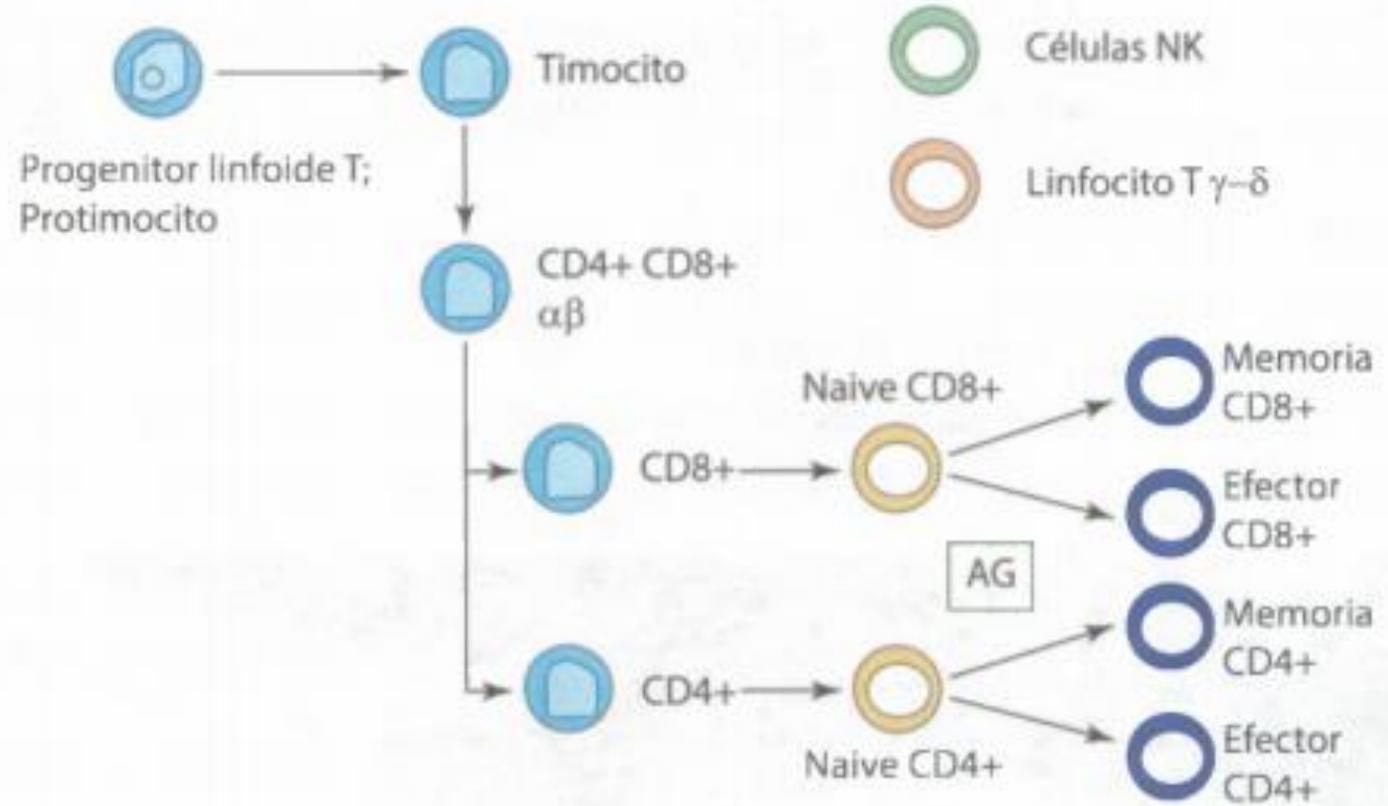
Helicobacter Pylori

En linfoma marginal gástrico asociado a mucosas (MALT)



ETIOLOGÍA

Médula ósea	Timo	Tejido linfoide periférico ganglio, bazo, mucosa, piel...
Leucemia/linfoma linfoblástico T		Leucemias y linfomas T y NK maduros



ALTERACIONES CITOGENICAS

† (8; 14)

- Afecta el oncogén c-myc, diagnostica del linfoma de Burkitt

† (11; 14)

- Propia del linfoma del manto

ALTERACIONES CITOGENICAS

t(14;18)

- Característica del linfoma folicular, afecta al oncogén bcl-2

t(2;5)

- Proteína Alk, propia del linfoma T anaplásico de células grandes CD30+ o Alk positivo

CLASIFICACIÓN DE LA OMS NEOPLASIAS DE CÉLULAS B

De células maduras:

Predominante diseminadas y/o leucémicas

- Leucemia linfática crónica/ linfoma linfocítico de célula pequeña
- Leucemia prolinfocítica
- Tricoleucemia y variante
- Linfoma linfoplasmocito (macroglobulinemia de Waldenstrom)
- Enfermedades de cadenas pesadas
- **Neoplasias de célula plasmática:**
 - *Gammapatía monoclonal de significado incierto*
 - *Mieloma múltiple*
 - *Plasmocitoma*
 - *Enfermedades por depósito de inmunoglobulina monoclonal*

CLASIFICACIÓN DE LA OMS

NEOPLASIAS DE CÉLULAS B

Procesos primarios extraganglionares

- Linfoma de la zona marginal extraganglionar, de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT)
- Linfoma de zona marginal esplénica
- Leucemia/ linfoma B esplénico inclasificable y de pulpa roja
- Predominante ganglionares:
 - Linfoma de células del manto y variante in situ
 - Linfoma folicular y variantes in situ, duodenal y pediátrico
 - Linfoma de la zona marginal ganglionar

CLASIFICACIÓN DE LA OMS NEOPLASIAS DE CÉLULAS B

- **Linfoma difuso de células grandes. Variantes más comunes:**
 - ALK+
 - Subtipo rico en células T
 - Subtipo primario del sistema nervioso central
 - Primario mediastínico
 - Subtipo intravascular
- Linfoma plasmablastico (típico VIH)
- Asociado a castlemans multicéntrico (típico VIH, VIH-8+)
- Primario de cavidades (típico de VIH)
- Cutáneo primario
- Asociado VEB
- Con reordenamiento IRF4

CLASIFICACIÓN DE LA OMS NEOPLASIAS DE CÉLULAS T

- **De células precursoras**
- Leucemia/ linfoma linfoblástico
- De células T/NK maduras
- Predominante diseminadas, leucémicas:
- Leucemia prolinfocítica T
- Leucemia linfocítica de células T grandes granulares
- Linfoproliferativo crónico de células NK
- Leucemia/ linfoma T del adulto (HTLV-1 positivo)

CLASIFICACIÓN DE LA OMS

NEOPLASIAS DE CÉLULAS T

- **Procesos primarios extraganglionares**
- Linfoma T/NK nasal (VEB positivo)
- Linfoma asociado a enteropatía
- Linfoma hepatoesplénico γ -delta
- Linfoma subcutáneo tipo pseudopaniculítico
- Micosis fungoides/ síndrome de Sézary
- Linfoma anaplásico de células grandes CD30+ primario cutáneo
- Linfoma anaplásico asociado a implante mamario
- Linfoma γ . delta cutáneo

CLASIFICACIÓN DE LA OMS NEOPLASIAS DE CÉLULAS T

■ Predominante ganglionares

- Linfomas T periféricos
- Linfoma angioinmunoblástico (VEB positivo)
- Linfoma T anaplásico de células grandes CD30+ o ALK positivo
- Agresivo pero buen pronostico. Alteración citogenica típica t(2;5) (proteína ALK)
- Linfoma T infantil VEB positivo

NEOPLASIAS INDOLENTES

Linfomas B

Linfomas de origen marginal (esplénico ganglionar, y asociado a mucosas o (MALT)

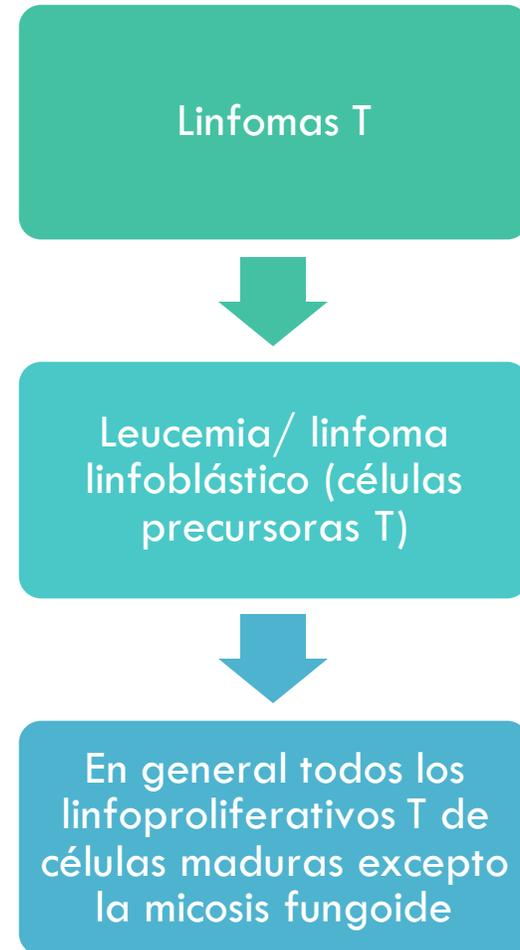
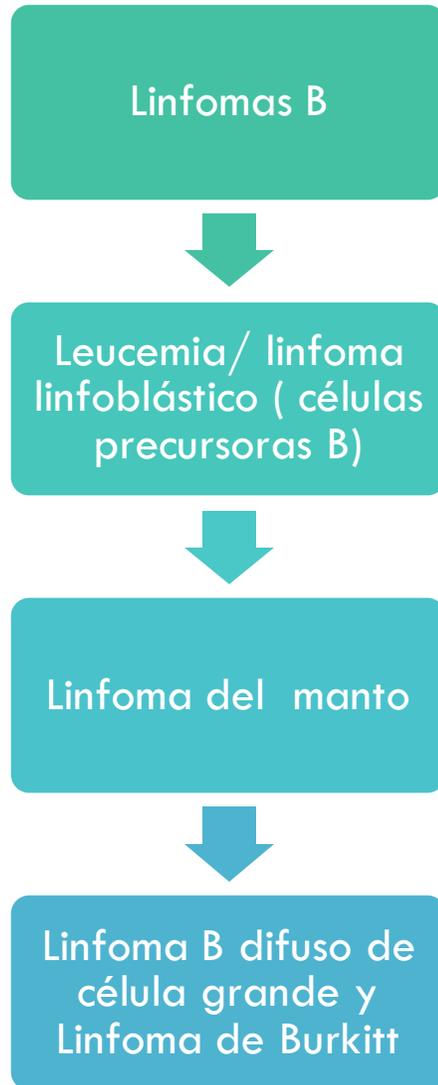
Linfoma folicular y linfoma linfoplasmocitoide o macroglobulinemia de Waldens- trom

Linfomas T

Expansiones crónicas de linfocitos granulares o citotóxicos: leucemia linfocítica de células T grandes granulares y linfoproliferativo crónico de células NK.

Micosis fungoide (linfoma cutáneo)

NEOPLASIAS AGRESIVAS



CLÍNICA

Más frecuente en linfomas no Hodgkin que en la enfermedad de Hodgkin

- Enfermedad extralinfática, adenopatías mesentéricas, infiltración hepática sin afección esplénica, infiltración de la médula ósea, expresión leucémica, presencia de paraproteína

Menos frecuente en linfomas no Hodgkin en la enfermedad de Hodgkin

- Síntomas B, enfermedad localizada, participación del mediastino.

- Aunque hay algunas características clínicas especiales en algunos subtipos histológicos determinados de linfomas.

CARACTERÍSTICAS DEL LINFOMA

	LH	LNH
Enfermedad localizada	•	
Síntomas B	•	
Mediastino	•	
Retroperitoneo-mesenterio		•
Médula ósea		•
Enfermedad extralinfática		•
Leucemia		•
Paraproteína		•

Tabla 14.1. Características del linfoma de Hodgkin (LH) y del LNH

CLÍNICA GENERAL DE LOS LINFOMAS DE BAJA AGRESIVIDAD O INDOLENTES

Las células de los tumores tienen un comportamiento bastante parecido al de las células benignas de las que derivan.

Las células recirculan entre diferentes órganos del sistema linfático y médula ósea, de ahí que el linfoma sea diseminado.

Ya que se trata de linfomas de lenta reduplicación,, el tumor tiene un crecimiento lento e historia clínica prolongada con escasez de síntomas iniciales.

Paradójicamente, por la escasez de mitosis, el tumor tiene pronóstico de vida media prolongada, pero al mismo tiempo es menos sensible a la quimioterapia.

CLÍNICA GENERAL DE LOS LINFOMAS DE ALTA AGRESIVIDAD

Hay que recordar como afectaciones extraganglionares típicas en los linfomas B agresivos

Linfoma del manto:
frecuente afectación
intestinal (poliposis
linfomatoide)



Linfoma B difuso de
célula grande: con
afectación primaria
del SNC y
mediastínicas



Linfoma primario de
cavidades: Con
derrames serosos
pleuropericardicos

SE ENUNCIAN SEGUIDAMENTE MANIFESTACIONES CLÍNICAS TÍPICAS DE DETERMINADOS LINFOMAS T AGRESIVOS

Linfoma/leucemia T del adulto: hipercalcemia, lesiones óseas y eosinofilia

Linfoma NK/T tipo nasal: afectación nasofaríngea

Linfoma T hepatoesplénico: hepatoesplenomegalia masiva

Linfoma T angioinmunoblástico: hipergammaglobulinemia policlonal, rash cutáneo y adenopatías

TRATAMIENTO DE LOS LINFOMAS INDOLENTES O DE BAJA AGRESIVIDAD

En pacientes asintomáticos y en estadios no avanzados, una opción es la actividad conservadora sin tratamiento hasta que aparezcan síntomas

En estadios avanzados, puede plantearse radioterapia local con o sin quimioterapia

Cuando se decide iniciar en estadios avanzados, se basa en quimioterapia (monoterapia o en combinaciones)

El tratamiento tradicional ha sido el clorambucilo o quimioterapias poco agresivas asociadas generalmente a esteroides

En la actualidad se realizan tratamientos con poliquimioterapia

TRATAMIENTO DE LOS LINFOMAS AGRESIVOS

El tratamiento se basa en ciclos de poliquimioterapia

- Por ejemplo: CHOP, MACOP-B siempre asociada a rituximab o anti-CD20 en linfomas B.

Factores desfavorables en el (IPI) para linfomas agresivos

- Edad mayor de 60 años
- Estadios III y IV
- Mala situación general, dos o más localizaciones extralinfáticas y elevación de LDH sérica

En pacientes <60 años

- Ha demostrado ser más útil el IPI ajustado a edad
- Status > o igual 2, estadio III o IV y elevación de la LDH

LINFOMA DE BURKITT

Se observan

- Células de tamaño intermedio-grande con citoplasma muy basófilo y vacuolado

En su histología

- Característica denominada imagen de cielo estrellado

TRES FORMAS CLINICOESPIDEMIOLÓGICAS

Variedad africana o endémica: guarda relación con VEB, tumores extranodales en mandíbula y vísceras abdominales

Variedad no endémica u occidental: menos relación con VEB, con escasa frecuencia tiene participación mandibular, frecuente en vísceras abdominales.

Variedad epidémica asociada al SIDA: similar a la variante no endémica u occidental

El linfoma de Burkitt es la forma más agresiva de linfoma

Tiene un tiempo de duplicación tumoral in vivo inferior a 3 días

Se aconseja hidratación importante previa a la quimioterapia, alcalinización de la orina y administración de alopurinol.

LEUCEMIA/ LINFOMA DE CÉLULA T DEL ADULTO

Se trata de:

Un tipo de linfoma asociado al retrovirus

HTLV-I

Recordar que

Es el linfoma más agresivo tras el de Burkitt

Presencia con frecuencia hipercalcemia y lesiones ósea

Tratamiento

Se ha empleado

Zidovudina con interferón



BIBLIOGRAFÍA

CTO. (2021). Hematología.