

LINFOMA NO HODGKIN EN NIÑO

NO HODGKIN LYMPHOMA IN CHILD

Oscar Boettiger B*, Pedro Advis V**, Irina Ocheretin**

RESUMEN

La presente revisión bibliográfica de Linfoma No Hodgkin (LNH), un proceso cuya presentación es cada día más frecuente, y que corresponde en Chile al 7% del cáncer infantil.

Se revisan aspectos de etiopatogenia, genéticos, inmunológicos e infecciosos que lo caracterizan, y que dependiendo de su variedad histológica determinan, sitios de ubicación, pronóstico y terapéutica.

Se complementa con criterios actuales de estudio y tratamiento, insistiendo en las normas nacionales de nuestro país.

Palabras claves: Linfoma, no Hodgkin.

SUMMARY

The non Hodgkin Lymphoma (NHL), a process which occurs with increasing frequency, and represents 7% of children cancer in Chile, is presented in this literature review.

Etiopathogenic, genetic, immunologic, and infectious aspects that characterize this condition are reviewed. The focus locations, prognosis, and therapy are determined depending upon the histologic alteration.

The review is complemented with up to date treatment studies, insisting on the current regulations of our country.

Key words: Lymphoma, no Hodgkin.

INTRODUCCIÓN

Se denomina Linfomas, a los procesos malignos del tejido linfático ubicado fuera de la médula ósea. En él, hay dos entidades principales, la enfermedad de Hodgkin (EH) y el linfoma no Hodgkin (LNH). En la EH, el origen de la célula maligna-llamada célula de Sternberg- no se ha logrado precisar, en tanto se conoce que la del LNH pertenece a la serie linfocitaria⁽¹⁾.

El LNH tiene una prevalencia que es del doble de la EH-habiéndose informado que puede ser hasta 5,5 veces mayor- constituyendo en conjunto alrededor del 10% del total de los tumores del niño (menores de 15 años)^(2,3).

Los dos tipos de Linfoma presentan una clínica similar (basada en el desarrollo de tumores, la tendencia a la diseminación y su alta mortalidad en caso de no ser tratados); diferenciándose por sus caracteres genéticos, patológicos, inmunológicos, por su tratamiento y por su pronóstico^(1,4).

*Médico del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Clínico San Borja Arriarán.

**Médicos de la Unidad de Hematología del Servicio de Pediatría del Hospital Clínico San Borja Arriarán.

edema facial y disnea; que resulta de la compresión de la vena epónima), etc.

No obstante lo señalado, el LNH puede evolucionar violentamente, con gran agresividad inicial -por lo que siempre se considerará una urgencia oncológica- siendo frecuente su diseminación precoz. Debe recordarse la facilidad de leucemización del linfoma T, con su tendencia a la meningosis, similar a las leucemias. El tumor de Burkitt -se ha considerado la neoplasia de crecimiento más rápido del hombre- puede dar grandes masas abdominales, comprometer sectores linfáticos distantes, infiltrar ovarios, riñones, regiones paraespinales, etc.^(1,4)

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de LNH - como el de toda neoplasia - exige precocidad. La sospecha se planteará frente a todo aumento de volumen no inflamatorio, ya sea clínico o imagenológico.

Es evidente que el diagnóstico inicial o sospecha - será de presunción; lográndose el de certeza con el análisis de una muestra tisular, obtenida por biopsia o punción. En la actualidad, el diagnóstico histocitológico se complementa con otros estudios, básicamente de inmunofenotipos, citogenéticos y de biología molecular, ocurriendo, en algunos casos, que sólo puede alcanzarse con el conjunto de los datos. Al respecto, importa recordar que el LNH no tiene marcadores oncológicos.

La obiedad de la masa cervical permite sospechar el linfoma antes que los intratorácicos y abdominales. En esa ubicación, se solicitará la biopsia - el tumor persiste o está aumentando de tamaño - si no se ubica en la región laterocervical posterior, y su diámetro alcanza varios centímetros (bastando 2 al respecto).

El diagnóstico de sospecha del LNH torácico o abdominal se plantea ante un aumento de volumen imagenológico. Debido a su gran tamaño habitual, la biopsia se realizará inmediatamente o en pocos días; proponiéndose una actitud similar en los tumores profundos de otras ubicaciones: Anillo de Waldayer, hueso, etc. Es importante advertir, sin embargo, que la biopsia de una masa mediastínica entraña un gran riesgo: paro respiratorio con la intubación o la anestesia, sangramiento profuso si hay obstrucción del territorio cava, etc; lo que significa que en el diagnóstico de estos tumores se tratará

de no llegar a ella, recurriendo al estudio de ganglios cercanos -por ejemplo de la base del cuello, etc.- u otros procedimientos (ver a continuación).

Hay situaciones que permiten obviar la biopsia, siendo suficiente el estudio citológico por punción.

Es el caso:

a) Si el mielograma es (+): presencia evidente de blastos, en% de menos 20 - 30.

Esta infiltración es frecuente en los linfomas mediastínicos (en caso de ser mayor de 30%, se planteará el diagnóstico de leucemia).

b) El hallazgo de células diagnósticas en derrames pleural o ascítico.

c) Punción de tumores cutáneos, habiéndose descartado una leucemia por los procedimientos correspondientes.

Exámenes de Laboratorio, Grupos de Riesgo y Tratamiento.

En nuestro país, estos aspectos siguen las indicaciones de Pinda, que figuran en el protocolo LNH - 1996.

Los exámenes de laboratorio se ordenan en la siguiente forma:

- de etapización
- de inicio de tratamiento
- de control de tratamiento
- de diagnóstico y control de toxicidad
- de control de efectos tardíos

La etapización se basa en la clasificación de Murphy. Considera 4 etapas, básicamente según el número de tumores o áreas, su ubicación, reseabilidad quirúrgica y extensión fuera del sistema linfático. Es la siguiente:

Etape I: compromiso nodal único o extranodal; excluidos mediastino, abdomen y espacio epidural.

Etape II: a) Compromiso nodal o extranodal múltiple al mismo lado del diafragma. b) Tumor abdominal reseable. c) Mediastino y espacio epidural no comprometido.

Etape III: a) Tumor a ambos lados del diafragma. b) Tumor torácico. c) Tumor abdominal no reseable. d) Compromiso epidural.

No obstante lo anterior, se debe recordar que el virus EB se encuentra sólo en el 10-15% de los casos de tumor de Burkitt Americano y está ausente en el resto de los LNH; añadiendo que no se ha encontrado una relación similar entre otros agentes y los linfomas^{11,13}.

HISTOPATOLOGÍA

De acuerdo a las clasificaciones de Rappaport, National Cancer Institute (NCI) y otras; el LNH del niño se divide en 3 grupos principales: a) Indiferenciados, b) Linfoblásticos y c) de células grandes. Es conveniente recordar que la clasificación del NCI -denominada también Working Formulation- reconoce 3 grados en los LNH del adulto: alto, intermedio y bajo; y que todos los grupos infantiles están comprometidos en el primer grado de ellos, indicando que el paciente de edad tiene más formas histopatológicas^{17,18,19,20}.

Los LNH indiferenciados (llamados también "de células pequeñas no hendidas") se subdividen morfológicamente en 2 subtipos: Burkitt. Los 2 procesos están formados por linfoblastos B, con su morfología L3 -según la clasificación FAB- y en nuestro país su ubicación habitualmente es en el abdomen (placas de Peyer). Se debe precisar que el tumor de Burkitt se define histopatológicamente por la típica imagen "en el cielo estrellado"; debido al aspecto de la masa oscura de blastos, salpicada por macrófagos claros. Sus 2 variedades -Africana (o endémica) y Americana (o epidémica)- tienen una morfología idéntica, diferenciándose por el desarrollo en la raza negra, su ubicación en huesos de la cara y la asociación con el virus EB, de la primera; y la raza blanca, el tumor abdominal y la baja coexistencia con el mencionado virus, de la segunda.

Importa recordar que ambas tienen, también, el mismo sustrato genético, la traslocación 8;14¹⁹.

Los LNH Linfoblásticos tienen asimismo 2 subtipos: cerebriforme ("convoluted") y no cerebriforme ("not voluted"). Sus células son linfocitos T, indistinguibles morfológicamente de los linfoblastos de las leucemias L1 y L2 (FAB). Es frecuente que estos tumores sean intratorácicos, al originarse en ganglios mediastínicos²¹.

El grupo de las células Grandes, se subdivide en las células hendidas ("cleaved") y no hendi-

das ("not cleaved"). Es un conjunto heterogéneo, cuyos elementos celulares muchas veces son linfocitos B modificados, siendo menos frecuentes otras categorías (un número menor de histiocitos, a diferencia de lo que se creyó inicialmente). Su ubicación clínica es poco predecible; aparte de la abdominal, mediastínica -y en región cervical- se encuentra en sitios inhabituales; como SNC, hueso, etc.

Lo anterior se resume en el cuadro que sigue: haciendo notar que los subtipos histológicos que se mencionaron tienen la misma inmunología y clínica que el tipo a que pertenecen. Se señala, además, que su importancia es sólo morfológica, sin aplicación todavía en las decisiones clínicas²⁰.

CLASIFICACIÓN HISTO-INMUNOCLÍNICA.

Tipo	Tipo Inmunológico	Ubicación Clínica
Histológico Indiferenciado	B	Abdomen
Linfoblástico	T	Tórax, Mediastino
Células Grandes	La mayoría B	Variable (ver texto)

CLÍNICA

En general, por tratarse de procesos no inflamatorios, ausencia de fiebre, dolor, CEG, etc. la clínica del linfoma depende de su crecimiento, de la compresión de estructuras; siendo muy importante la posibilidad de que en una primera fase (semanas o meses?), el paciente no presente molestias generales, lo que indica que el diagnóstico precoz exige un alto índice de sospecha.

Dentro de las características indicadas, es evidente que si el aumento de volumen es externo, por ejemplo un tumor del cuello, se va a apreciar antes que uno interno; enfatizando que de este último tipo -de crecimiento oculto, en el abdomen y el mediastino- son los LNH más frecuentes del niño (ver: Epidemiología).

En una fase más avanzada: a) el tumor abdominal ha ocasionado dolor, vómitos, diarrea, hemorragias; siendo causa conocida de invaginación intestinal en el niño escolar, y de flico mecánico; b) el tumor mediastínico puede provocar dolor, tos, disfagia, frecuentemente derrame pleural, síndrome de la vena cava (dilatación venosa cervical y torácica).

Etapa IV: Compromiso de SNC.

Los grupos de riesgo -definidos por la etapa y otros aspectos- dividen a los LNH linfoblásticos, indiferenciados y de células grandes; en 3, 4 y 3 categorías, respectivamente. De ellos depende el esquema de tratamiento; lo que indica que, en este momento, se aplican 10 diferentes.

El tratamiento, básicamente, recurre a la quimioterapia (QT) y a la cirugía. Al respecto, interesa notar que la radioterapia no es, generalmente, un arma terapéutica importante en los LNH, con el problema de la toxicidad asociada.

La QT se aplica en todos los casos de LNH, partiendo de la base que se trata de una enfermedad generalizada o con gran posibilidad de diseminación, en los casos aparentemente localizados. Utiliza numerosos fármacos -que también se emplean en las leucemias del niño- en la llamada QT de combinación.

La cirugía es fundamental en los linfomas abdominales, donde debe intentar la exéresis completa. En el resto de los LNH, habitualmente se emplea sólo con finalidad diagnóstica -la biopsia-, no intentando extirpaciones que pueden ser cruentas^(32,2,22,23,24,25).

Pronóstico:

En la actualidad, el LNH tiene un pronóstico global auspicioso, cumpliéndose el aforismo de que "es más probable tener éxito que fracasar en el tratamiento del cáncer infantil".

En Chile -después de emplear el Protocolo Pinda LNH 1996- se informan los siguientes resultados:

A) LNH B: una sobrevida libre de eventos (SLE) de $75\% \pm 2$ (del total de enfermos), con la siguiente distribución:

- en remisión completa 85,1%
- con mortalidad precoz 14,9%
- en recaída 12,5%

Los datos provienen de 47 pacientes -2/3 de ellos en el grupo de riesgo 3, lo que significa por lo menos una etapa 3- con una mediana de seguimiento de 23 meses.

B) LNH linfoblástico: una SLE de 93,7%,

en un pequeño grupo de 16 niños, con una mediana de observación de 16 meses.

C) LNH de células grandes: es un grupo de sólo 6 pacientes, lo que impide sacar conclusiones.

Los resultados extranjeros son comparables a los nacionales^(12,26,27,28,29,30).

BIBLIOGRAFÍA

1. Magrath FT. Malignant Non - Hodgkin's Lymphomas (in Pizzo PA and Poplack DG. Pediatric Oncology - Philadelphia, USA, 1989).
2. Salgado C, Beresi V, Tordecilla J y Joanon P. Protocolo Linfoma No Hodgkin - 1996. PINDA.
3. Young JL, Ries LG, et al. danger Incidence, Survival and Mortality for Children Younger than age 15 years. Cancer 58: 598, 1986.
4. Link MP and Donaldson, SS. The Lymphomas and Lymphadenopathy. (In Nathan and Oski's. Hamatology of Infancy and Childhood, 5th ed, WB Saunders Co. USA, 1998).
5. Shiramizu B, Barriga F, et AL. Patterns of Chromosomal Breakpoints in Burkitt Lymphoma: Relevance to Geography and Epstein - Barr Virus Association. Blood 77: 1516, 1991.
6. Kaiser - Mc Gaw B, Epstein AL, et al. Chromosome 14 Translocation in African and North American Burkitt's Lymphoma. Int J. cancer 19: 482, 1977.
7. Lenoir GM, Preud' Homme JL, et al. Correlation between Immunoglobulin Light Chain Expression and Variant Translocation in Burkitt's Lymphoma. Nature 298: 474, 1982.
8. Marina NM, Bowman LC, Pui CH, and Crist WM. Tumores Sólidos Infantiles. (En Murphy GP, Lawrence, W. and Lenhard R.E. Oncología Clínica, American Cancer SOC. 1996).
9. Griesse H, Tkachuk D, et al: Gene Rearrangements and Translocations in Lymphoproliferative Diseases. Blood 73: 1402, 1989.
10. Fialkow PJ, Klein E, et al. Immunoglobulin and Glucose - G - Phosphate Dehydrogenase as Markers of Cellular Origin in Burkitt Lymphoma. J. Exp. Med. 138: 89, 1973.
11. Gattira and Good RA. Occurrence of Malignancy in Immunodeficiency Diseases. A Literature Review. Cancer 28: 29, 1971.
12. Knowles DM, Chamulak GA, et al. Lymphoid Neoplasia Associated with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. Ann. Int. Med. 108:744, 1988.
13. Shapiro RS, Mac Clain K, et al. Epstein - barr Virus - associated B Cell Lymphoproliferative Disorders Following Bone marrow Transplantation. 71: 1234, 1988.

14. List AF, Greco FA and Vogler L.B. Lymphoproliferative Diseases in Immunocompromised Hosts: The Role of Epstein - Barr Virus. 5: 1673, 1987.
15. Shapiro RS. Epstein - Barr Virus Associated B - Cell lymphoproliferative Disorders in Immunodeficiency. J. Clin. Oncol 8: 371, 1990.
16. Neri A, Barriga F, et al. Epstein - Barr Virus Infection Precedes Clonal Expansion in Burkitt's and Acquired Immunodeficiency Syndrome - associated Lymphoma. Blood 77: 1092, 1991.
17. Rappaport H. Tumors of the Hematopoietic System. (In Atlas of Tumor Pathology. US Armed Forces Institute of Pathology, 1966).
18. The Non - Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project: National Cancer Institute. Cancer 49: 2122, 1982.
19. Harris NL, Jaffe ES, et al. A Revised European - American Classification of Lymphoid Neoplasms. Blood 84: 1361, 1994.
20. Rosenberg SA. Classification of Lymphoid Neoplasms. Blood 84: 1359, 1994.
21. Griffith RC, Kelly DR, et al. A Morphologic Study of Childhood Lymphoma of the Lymphoblastic type. Cancer 59: 1126, 1987.
22. Nathwain BN, Griffith RC, et al. A Morphologic Study of Childhood Lymphoma of the Diffuse "Histiocytic" Type. Cancer 59: 1138, 1987.
23. Murphy SB. Classification, Staging and End results of Treatment of Childhood Non - Hodgkin Lymphomas. Semin. Oncol. 7: 332, 1980.
24. Murphy SB., Fairclough DL, Hutchinson RE and Bernard CW - Non - Hodgkin's Lymphoma of Childhood. J. Clin. Oncol. 7: 186, 1989.
25. Link MP, Donaldson SS, Bernard CW, Shuster JJ and Murphy SB. Results of Treatment of Childhood Localized Non - Hodgkin's Lymphoma with Combination Chemotherapy with or without Radio Therapy. N. Engl. J. Med. 332: 1169, 1990.
26. Patte C, Philipt, Rodary C, et al. High Survival rate in Advanced - Stage B - Cell Lymphomas and Leukemias without CNS Involvement with a Short Intensive Polychemotherapy. J. Clin. Oncol. 9: 123, 1991.
27. Pul CN, IP SH, Kung P, et al. High Serum Interleukin - 2 Receptor Levels are Related to Advanced Disease and a Poor Outcome in Childhood Non - Hodgkin's Lymphoma. Blood 70: 624, 1987.
28. Reiter A, Schrappe M, et al. Non - Hodgkin's Lymphomas of Childhood and Adolescence. J. Clin. Oncol. 13: 359, 1995.
29. Anderson JR, Jenkin RDT et al. Long - Term Follow - Up of Patients Treated with COMP or LSA 2 L 2 Therapy for Childhood Non - Hodgkin's Lymphoma. J. Clin. Oncol. 11: 2054, 1993.
30. Brecher M, Murphy SB et al. Results of Pediatric Oncology Group (POG) 8616 Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 11: 340, 1992.
31. Bowman WP, Shuster J, et al. Improved Survival for Children with B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia and stage in Small Noncleaved Lymphoma. J. Clin. Oncol. 14: 1252, 1996.
32. Salgado C, Beresi V, Becker A, Tordecilla J y Messen S. Protocolo Nacional Linfoma No Hodgkin. Pinda, 1992.

Código postal:
Dr. Oscar Boettiger B.
Ramón Carnicer 17 Depto 3
Providencia-Santiago