

Neoplasias linfoides

Comportamiento clínico-histológico en nuestro medio, evaluación de 316 casos

Jorge Lozano, Francisco Cuéllar, Juan José Sarmiento, Luz Marina Maya, María Leonor Alvarez, Magda Lucía Murillo

Durante el período comprendido entre enero de 1982 y septiembre de 1987 fueron analizados en un estudio prospectivo 316 casos de linfomas malignos (184 de linfomas no Hodgkin y 132 de enfermedad de Hodgkin), siguiendo la clasificación de Rappaport con modificación de la Working Formulation y la clasificación de Lukes y Buttlar. Existen muy pocos informes en Colombia con relación a la evolución natural de estas enfermedades. Este artículo discute el curso clínico e histológico de nuestros pacientes. Se encontraron importantes diferencias: predominio de los linfomas no Hodgkin sobre la enfermedad de Hodgkin (58.5% sobre 41.5%); de las variedades histológicas desfavorables tanto en los linfomas no Hodgkin (difusos 90% sobre nodulares 9%), como en la enfermedad de Hodgkin (82.6% sobre 16.5%); de los estadios III y IV; y de los síntomas B. En la enfermedad de Hodgkin la variedad más frecuente fue la celularidad mixta, y la más escasa la esclerosis nodular. En los linfomas no Hodgkin fue muy rara la presentación nasal y de senos paranasales. Estos resultados confirman el comportamiento diferente de estas entidades en nuestro medio, lo cual deberá ser tenido en cuenta siempre que se quiera analizarlas.

Drs. Jorge Lozano, Francisco Cuéllar, Juan José Sarmiento, Luz Marina Maya, María Leonor Alvarez, Magda Lucía Murillo: Profesores de Hematología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín.

Solicitud de separatas al Dr. Lozano.

INTRODUCCION

La neoplasias linfoides son las enfermedades proliferativas malignas de los ganglios linfáticos. Comprenden dos grandes grupos de entidades, totalmente diferentes: los linfomas no Hodgkin y la enfermedad de Hodgkin. Muchos e importantes avances hemos presenciado en el campo de estas neoplasias durante las últimas décadas; sin embargo pocos son los artículos publicados en nuestro medio relacionados con la historia natural de estas enfermedades. El objetivo de la presente publicación es informar acerca de la forma de presentación de estas neoplasias linfoides en nuestros pacientes y en escritos posteriores acerca de la evolución, el pronóstico, la sobrevida y la calidad de vida de los mismos.

MATERIAL Y METODOS

Se trata de un estudio prospectivo llevado a cabo en la sección de Hematología de Adultos, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Hospital Universitario San Vicente de Paúl. Para el presente informe se revisaron y analizaron estadísticamente todos aquellos casos con diagnóstico de linfoma no Hodgkin y enfermedad de Hodgkin, que ingresaron a dicho servicio a partir de enero de 1982, hasta septiembre 30 de 1987, en total 69 meses. Es de anotar que en nuestro servicio recibimos pacientes de 12 años de edad en adelante.

Se evaluaron principalmente las siguientes variables: edad, sexo, variedad histológica y subvariedades, clasificación y etapa clínica de la extensión de la enfermedad, compromiso de órganos extralinfoides, compromiso leucémico y de algunos órganos linfoides específicos, todo ello

con el fin de apreciar el comportamiento de estas entidades nosológicas en nuestro medio. En todos los casos el diagnóstico fue hecho con análisis histológico de los tejidos comprometidos y aun cuando algunos pacientes llegaban con diagnóstico definido por patólogo particular, todos fueron sometidos a un análisis pormenorizado por más de un patólogo de nuestro hospital. Para la enfermedad de Hodgkin, se tuvo en cuenta la clasificación de Lukes y Buttlar modificada en la conferencia de Rye (1) y para los linfomas no Hodgkin hemos seguido la clasificación de Rappaport modificada por la Working Formulation (2). Para la clasificación clínica se tuvo en cuenta la de Ann Arbor en estadios clínicos (3) y la documentación del compromiso orgánico se fundamentó en alteraciones tanto clínicas como paraclínicas, bioquímica, gamagrafía, ultrasonido e inclusive en ocasiones T. A.C., laparatomía con biopsia o estudio de tejidos obtenidos por autopsia. Se consideraron como órganos extralinfoides aquellos no incluidos en la clasificación clínica de Ann Arbor, es decir cualquier órgano a excepción de: hígado, bazo, médula ósea, pleura, peritoneo, hueso, piel y pulmón.

Por otra parte, se incluyeron como de histología favorable todos los linfomas nodulares y el linfoma linfocítico bien diferenciado difuso y como de histología desfavorable los demás linfomas (4). Con respecto a la enfermedad de Hodgkin, se consideraron como de histología favorable el promedio linfocitario y la esclerosis nodular y como de histología desfavorable la celularidad mixta y la depleción linfocitaria (5).

RESULTADOS

El número total de casos fue de 316, que corresponde aproximadamente a 4.5 casos por mes y 54 casos por año. De este total, 184 casos correspondieron a linfoma no Hodgkin (58.5%) y 132 a enfermedad de Hodgkin (41 %). Con relación a la frecuencia por sexo, se encontró que en los pacientes con linfoma no Hodgkin había predominio de sujetos masculinos (116 sobre 68) para una relación de 1.7:1. Se evaluó, igualmente, la frecuencia por sexo de acuerdo a la presencia de histologías favorable y desfavorable, encontrán-

dose una relación de 1.2:1. en los linfomas de histología favorable y una relación de 1.8:1, con promedio masculino en los linfomas de histología desfavorable. Con respecto a la enfermedad de Hodgkin, se observó, igualmente, predominio en el sexo masculino (84 sobre 48) con una relación de 1.75:1. Discriminan también, de acuerdo con la histología favorable y desfavorable, se encontró una relación de 1.4:1 en los pacientes con histología favorable y una relación 1.75:1, con predominio masculino, en los pacientes con histología desfavorable. Con referencia a la edad, 63% de los pacientes con linfoma no Hodgkin tenían más de 41 años, mientras 72% de los pacientes con enfermedad de Hodgkin tenían menos de 40 años. El promedio de edad para los linfomas no Hodgkin fue 48 años (variando entre 12 y 90 años), sin diferencia estadísticamente significativa en la edad promedio en relación con histología favorable (53 años) o desfavorable (47 años). Por el contrario, en la enfermedad de Hodgkin el promedio de edad fue de 33 años (variando entre 12 y 69 años), pero también sin diferencia significativa si correspondía a histología favorable (32 años) o desfavorable (33 años).

Analizando la frecuencia por variedades histológicas, en los casos de linfoma no Hodgkin, 166 pacientes (90%) correspondían a linfomas difusos, 16 (9%) a linfomas nodulares, uno (0.5%) a linfoma mixto y un paciente no clasificado (Tabla 1). Para la enfermedad de Hodgkin (Tabla 2) se encontró predominio de las histologías desfavorables, especialmente la celularidad mixta (40%). Con respecto a la extensión de la enfermedad al momento de la consulta inicial y a la presencia o no de síntomas B ver Tablas 3 y 4. Para un análisis específico de órganos comprometidos ver Tablas 5 y 9. El compromiso de la médula ósea se encontró en 25% de nuestros casos, siendo ligeramente más frecuente en la enfermedad de Hodgkin (29%) que en linfomas (21%). El compromiso extralinfático se documentó en 25% de los pacientes de esta serie, correspondiendo 91% a los linfomas no Hodgkin. En su orden el compromiso extralinfático más frecuente fue: tracto gastrointestinal, anillo de Waldeyer y médula espinal. En los pacientes con enfermedad

Tabla 1. Neoplasias linfoides. Linfomas no Hodgkin.

Difusos	n:166 (90%)	Nodulares	n:16 (9%)
• L.B.D:	22 (12)	• L.P.D.:	9 (4.9)
• Con PL:	0	•L.B.D:	3 (1.6)
• L.P.D:	64 (34.8)	• H:	2 (1)
• Con PL:	3 (1.6)	•M:	2 (1)
• Linfoblast.	7 (3.8)		
• Histiocítico:	49 (26.6)		
• Mixto:	3 (1.6)		
• Burkitt:	4 (2.1)		
• Indiferencia:	9 (4.9)		
• Cutáneo cels T.:	4 (2.1)		
• Linfoepit.:	1		
Mixto: 1 No clasif.: 1			

Tabla 2. Enfermedad de Hodgkin. Correlación clínico - patológica.

Histología	Total %	II-IV %	B %
Predominio linfocitario	9.3	25	25
Esclerosis nodular	7.0	100	88
Celularidad mixta	44.0	64	74
Depleción linfocitaria	39.7	89	88

Tabla 3. Neoplasias linfoides. Frecuencia por estadios (%).

	Linfomas		Enfermedad de Hodgkin
	Nodulares	Difusos	
I-II	25	31	28 (59*)
III-IV	75	69	72 (74*)
B	68	74.5	76
* Histología favorable • Histología desfavorable			

de Hodgkin el compromiso extralinfático fue excepcional (8.96%), siendo el más frecuente el del páncreas. En relación con el compromiso extralinfático de acuerdo con variables histológicas, éste se presentó en 100% de los casos de linfoma histiocítico nodular y en 55.5% de los linfomas indiferenciados. En el Hodgkin no hubo diferencias estadísticamente significativas al respecto, excepto que en los casos de predominio linfocitario no se documentó esta situación. Del total de 184 casos analizados, se encontraron 14 casos de linfoma no Hodgkin primario, para una frecuencia de 7.6% y nueve pacientes con fase leucémica de la enfermedad (5%) al momento de la consulta. De estos nueve casos, seis eran linfoma linfocítico pobremente diferenciado difuso, dos linfomas y un linfoma linfoblástico. Presentaron síndrome de vena cava superior al momento del diagnóstico ocho de 316 pacientes (2.5%). Estos tuvieron una edad promedio de 27 años (variando entre 13 y 50 años); con igual promedio de edad tanto para los linfomas no Hodgkin (28), como para la enfermedad de Hodgkin (26); hubo predominio del sexo masculino (relación 3:1); 75% de los casos correspondieron a linfoma no Hodgkin y 25% a enfermedad de Hodgkin; la variedad histológica predominante fue el linfoma linfoblástico y en la enfermedad de Hodgkin la esclerosis nodular; y 87.5% de los casos llegaron en estadio IV, siendo el hígado el órgano más frecuentemente comprometido (50%).

Finalmente y con el ánimo de confrontar las formas favorables y desfavorables de los linfomas no Hodgkin y de la enfermedad de Hodgkin, lo cual puede servir de ayuda diagnóstica al clínico que enfrenta un paciente con probable diagnóstico de neoplasia linfoide, para dilucidar si el compromiso de un determinado órgano corresponde con mayor probabilidad a un linfoma no Hodgkin o a una enfermedad de Hodgkin se hizo un análisis estadístico que se aprecia en las Tablas 10 a 12.

DISCUSION

Es interesante poder comprobar algunos aspectos que han sido postulados y demostrados por otros autores en relación con las neoplasias

Tabla 4. *Linfomas no Hodgkin. Correlación clínico-patológica.*

Histología	Total %	III-IV %	B %
• L.B.D	14	68	72
• L.P.D	45	82	79
• H	30	52	72
• Linfob.	5	57	57
• Indif.	6	78	100

Tabla 5. *Neoplasias linfoides. Compromiso órganos por variedades I.*

T.G.I		Waldeyer		Méd. Espinal	
H.N	100	M.N	50	H.D	14.6
Indif.	22.2	L.B.D.D	13.6	L.B.D.D	9
L.P.D.D	13.4	H.D	12.5	L.D.D	1.5
L.P.D.N	11.1	L.P.D.D	10.5		
L.B.D.D	9				
C.M	1.7				

Tabla 6. *Neoplasias linfoides. Compromiso órganos por variedades II.*

Páncreas		Paranasales		Tiroides	
Indif.	11.1	L.B.D.D	4.5	Burkitt	25
L.P.D.N	11.1	H.D	3	Indif.	22.2
H.D	6.3	L.P.D.D	4.2	L.P.D.N	II.I
L.P.D.D	4.5				
D.L	4				
C.M	1.72				

Tabla 7. *Neoplasias linfoides. Compromiso órganos por variedades III.*

Testículos		T. blandos		Pericardio	
H.D	6.25	L.P.D.D	4.5	L.B.D.D	4.5
		H.D	4.2	L.P.D.D	3
Parótida		T. Retroocul.		Riñon	
M.D.	33.3	H.D	2	H.D	4.2
Indif.	II.I	L.P.D.D	2	E.N	10
H.D	2			C.M	1.7

linfoides. En efecto, existen importantes variaciones geográficas relacionadas con la frecuencia y el compromiso orgánico de las enfermedades linfoproliferativas (6). Al respecto, podemos anotar que estudiando lo que ocurre en la población general de los Estados Unidos de Norte América (6, 7) en nuestro medio existen variaciones dignas de ser tenidas en cuenta, no solamente para análisis estadísticos sino también para evaluar los resultados de los tratamientos instaurados. Estas variaciones son: 1. El predominio de los linfomas no Hodgkin sobre la enfermedad de Hodgkin (58.5% vs 41.5%). 2. El notable predominio de las variedades histológicas desfavorable tanto en los linfomas no Hodgkin (90% difusos vs 9% nodulares), como en la enfermedad de Hodgkin (82.6% vs 16.5%). 3. El predominio de los estadios III y IV y de los síntomas B, (Tabla 4). 4. El predominio de las variedades de celularidad mixta y depleción linfocitaria y la escasez de la forma esclerosis nodular que predomina en Estados Unidos. 5. La escasez de presentación del linfoma nasal y de los senos paranasales igualmente predominantes en Norte América. No existe hasta la fecha ninguna explicación satisfactoria para este interesante fenómeno; aun cuando es posible que se deba al diagnóstico tardío de nuestros pacientes, ya que se ha demostrado tanto para los linfomas no Hodgkin como para la enfermedad de Hodgkin que conforme pasa el tiempo estos tumores cambian su estructura microscópica, pasando de una forma nodular o folicular a una difusa; o de un predominio linfocitario a una depleción linfocitaria (6). Todo esto, desde luego, conlleva importantes implicaciones pronósticas para nuestros pacientes, ya que infortunadamente todos aquellos aspectos que se saben son de alto riesgo (8) se presentan en nuestros casos, afectando las curvas de tratamiento y sobrevida.

Con respecto al compromiso de la médula ósea debe tenerse presente que nuestra serie tiene mayor número de casos de variedades histológicas de mal pronóstico para la enfermedad de Hodgkin, lo cual hace que la infiltración de la médula ósea en estos pacientes se vea aparentemente más alta que la informada en otras series. Referente a los linfomas,

Tabla 8. Neoplasias linfoides. Compromiso órganos por variedades IV.

• S.N.C:	H.D	2%
• S.N.P:	L.B.D.D	4.5%
• Vesícula biliar		11.1%

Tabla 9. Neoplasias linfoides. Compromiso orgánico (%).

Organo	Total	Linfoma	Hodgkin
Hígado	35	28	46
Médula ósea	25.3	22.3	29.5
Bazo	45	40.4	51.5
Bazo + hígado	27.2	20.7	37
Sólo hígado	8.5	7.6	10
Pleura	8.5	10.9	5.4
Peritoneo	6.4	7.1	5.4
Hueso	6	10.4	0
Piel	2.2	3.8	0
Pulmón	2.5	2.7	2.3

Tabla 10. Neoplasias linfoides. Diagnóstico diferencial.

Caract	Linfomas		Hodgkin	
	Favo- rable	Desfa- vorable	Favo- rable	Desfa- vorable
• Edad	>40	>40	<40	<40
• Sexo	M=F	M>F	M=F	M>F
• Estadio (III-IV)	71%	70%	57%	75%
• Síntomas B.	71%	75%	52%	80%
• Extranodal	56%	40%	0%	6%

Tabla 11. Neoplasias linfoides. Diagnóstico diferencial.

Caract	Linfomas		Hodgkin	
	Favorable	Desfa- vorable	Favorable	Desfa- vorable
Megalias	51%	30%	30%	54%
Ascitis	50%	12.6%	8.3%	5.8%
Médula espinal	9%	8%	0	0
Mediastino	19%	19.6%	26.3%	28%
Médula ósea	29%	18.7%	4%	44.7%

Tabla 12. Neoplasias linfoides. Diagnóstico diferencial

Caract	Linfomas		Hodgkin	
	Favo- rable	Desfa- vorable	Favo- rable	Desfa- vorable
• T.G.I.	40%	15.3%	0	1.75%
• Waldeyer	25%	11.5%	0	0
• Paranasales	45%	3.6%	0	0
• Pleura	11.1%	18.1%	0	7.25%
• Hueso	9%	24%	0	0

los que mayor compromiso medular tuvieron fueron los linfocíticos bien diferenciados difusos. Los hallazgos con respecto al compromiso extralinfoide tienen mínimas variaciones con respecto a lo informado tradicionalmente. En el caso específico de un paciente individual, hay varios puntos que pueden ayudar al diagnóstico clínico diferencial en nuestro medio. Así, en los linfomas de histología favorable, predomina el compromiso multisistémico y de órganos extralinfoides; y en los linfomas de histología desfavorable predomina el compromiso más localizado y es menos frecuente la afectación extralinfoide. En las variedades favorables de la enfermedad de Hodgkin, predomina el compromiso mediastinal y las formas localizadas, siendo además muy rara la afectación extralinfoide; mientras que en las variedades desfavorables es altamente frecuente el compromiso sistémico, del hígado y de la médula ósea y es ligeramente más frecuente la afectación extralinfoide.

SUMMARY

Three hundred and sixteen cases of lymphomas were prospectively studied between January, 1982 and September, 1987. They were classified according to Rappaport's classification modified by the new working formulation, and to Lukes and Butler classification. A complete and minute discussion of clinical and histopathological characteristics of the different varieties found is made.

REFERENCIAS

1. Lukes RJ, Butler JJ. The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 1966; 26 (Part 1): 1063-1081.
2. Krueger GRF, Rojo Medina J, Klein HO, et al. A new Working For-

- mulation of Non-Hodgkin's Lymphomas. A retrospective study of the new NCI classification proposal in comparison to the Rappaport and Kiel classifications. *Cancer* 1983; **52**: 833-840.
3. **Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al.** Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 1971; **31**: 1860-1861.
 4. **The non Hodgkin's lymphoma pathologic classification project** National Cancer Institute Sponsored study of classifications of non Hodgkin's lymphomas. *Cancer* 1982; **49**: 2112-2135.
 5. **Kaplan HS.** Hodgkin's disease and other human malignant lymphomas: Advances and Prospects. *Cancer Res* 1976; **36**: 3863-3878.
 6. **Kaplan HS.** Hodgkin's disease: Unfolding concepts concerning its nature, management and prognosis. *Cancer* 1980; **45**: 2437-2474.
 7. **Berard CW.** A multidisciplinary approach to non - Hodgkin's lymphomas. *Ann Int. Med* 1981; **94**: 218-235.
 8. **De Vita VT, Jr.** Hematologic malignancies : Non-Hodgkin's lymphomas. *Hosp. Pract* 1986; 103-119.