*Rev Med Caja Seg Soc Pan. 2019; 41 (1-3)(63-69)*
*ISSN 0250-4871*

# LINFOMAS MALIGNOS

*Marciacq Altafulla, M.D.*, Alvaro Tomas O.,M.D.**, Carlos Briceño I.,M.D.****
** Médico Hematólogo - Hospital Gen. Caja de Seguro Social, **Médico Residente en Medicina Interna de la Caja de Seguro Social, ***Médico Patólogo - Hospital Gen. Caja de Seguro Social.*

Los linfomas malignos son neoplasias de origen linforeticular; su incidencia no es rara y sin embargo son motivos de amplia y prolongada discusión debido a las diferencias que existen en cuanto a su clasificación morfológica y clínica. Muchos estudios y revisiones han sido llevados a cabo en diversos centros,[1] tratando de llegar a una uniformidad de criterios que facilitase la comprensión de la enfermedad por ende su tratamiento. El motivo de nuestro trabajo es tratar de evaluar la experiencia por nosotros a la luz de los nuevos conocimientos, en cuanto a evolución, sobrevida, relación clínico-histológica y tratamiento.

Nosotros seguimos la escuela que consideran que pertenecen a la clasificación de linfomas malignos, los casos de linfoma folicular gigante, los linfosarcomas, los sarcomas a células reticulares y los casos de enfermedad de Hodgkin[2,3,4,5,6,7]. En nuestra evaluación inicial, no hemos tratado de utilizar la clasificación de Lukes[8] en relación a los casos de Hodgkin; esperamos poder escudriñar más tarde la sobrevida y el pronóstico de acuerdo con esa clasificación.

***Material.*** Se recopilaron los datos obtenidos en las historia clínicas de los pacientes internados n el Hospital General de la Caja de Seguro Social en el lapso de los últimos 6 años. Solo se tomaron en cuenta para la evaluación aquellos casos donde se comprobó, sin lugar a dudas, el diagnóstico de linfoma maligno. Tuvimos la ventaja de que los estudios histopatológicos fueron efectuados siempre por los mismos patólogos, de manera que soslayamos el problema de la interpretación que surge a menudo en estos casos. También, en cuanto a roentgenterapia, esta fue administrada siempre por los mismos especialistas, obteniendo así uniformidad de criterio en cuanto a dosis y extensión de terapia.

El total de paciente con linfoma maligno comprobado fue de 42 (Fig. 1), repartidos en 32 varones (76.2%) y 10 mujeres (23.8%).

**Fig. 1.**

| LINFOMA MALIGNO | |
|---|---|
| Total de casos | 42 |
| Varones | 32 |
| Mujeres | 10 |

## CONSIDERACIONES:

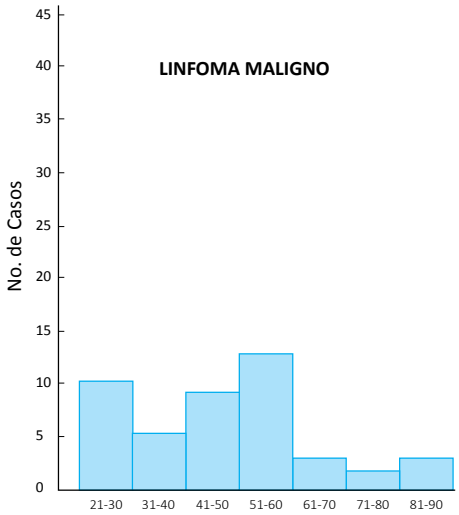
**Edad:** La distribución según la edad al principio de la enfermedad muestra extensión desde la segunda a la octava década de vida ( Fig.2). Debemos tener en cuenta en relación a nuestra casuística, que en esta institución solo son admitidos pacientes adultos.

**Fig. 2.** Distribución según la edad.

| LINFOMA MALIGNO | | |
|---|---|---|
| Edad | No.casos | % |
| 21-30 | 10 | 24.8 |
| 31-40 | 6 | 14.2 |
| 41-50 | 9 | 21.4 |
| 51-60 | 12 | 28.5 |
| 61-70 | 2 | 4.7 |
| 7-80 | 1 | 2.3 |
| 81-90 | 2 | 4.7 |

**Incidencia:** Resulta muy difícil tratar de obtener una conclusión certera de incidencia real de los linfomas malignos en nuestro medio debido a lo pequeño de la población impuesta por la misma muestra. Sin embargo, se puede aceptar un resultado relativo basado en la aparición de la neoplasia en los diferentes decenios de la vida ( Fig. 3).

**Fig. 3.** Linfoma maligno según edad.



Nuestro estudio indica que el pico de incidencia ocurre entre la cuarta y sexta década, lo cual es comparable con las estadísticas obtenidas en otros centros.

**Sexo:** Desde los estudios efectuados por Kundra[9] en 1893, se debe que los linfomas malignos es mas frecuentes en hombres que en mujeres y esto también fue hallado en nuestro caso.

Se encontró una proporción de 3.2: 1 a favor de los varones con la observación adicional de que los casos de mayor edad, eran preferentemente del sexo masculino (Fig.4).

**Fig. 4.** Distribución según el sexo

| LINFOMA MALIGNO | No.casos | % |
|---|---|---|
| Varones | 76.2 | 32 |
| Mujeres | 23.8 | 10 |

## Consideraciones clínicas.

Los linfomas malignos siendo neoplasmas pueden iniciarse con diversas y muy variada sintomatología, imitando así enfermedades de etiología, pronóstico y tratamiento muy diferente. Sin embargo, es necesario considerar aquellos síntomas, signos y manifestaciones más frecuentes al comienzo del proceso (Fig.5). La lifodenopatía, generalmente no dolorosa constituyó la manifestación inicial preponderante. La localización primaria, al menos por observación, fue variada y mostró mayor afectación en cadenas periféricas, especialmente el cuello, las axilas y las regiones inguinales (Fig. 6).

**Fig. 5.** Sintomatología Inicial

| LINFOMA MALIGNO | No.casos | % |
|---|---|---|
| Adenopatías | 37 | 87.6 |
| Fiebre | 28 | 66.6 |
| Perdida de peso | 19 | 45.2 |
| Molestia abdominal | 12 | 28.5 |
| Prurito | 7 | 16.6 |
| Fatiga | 7 | 16.6 |
| Anorexia | 5 | 11.8 |
| Sudoración | 4 | 9.5 |
| Diarrea- vómito | 2 | 4.7 |

**Fig. 6.** Localización Inicial

| LINFOMA MALIGNO | No.casos | % |
|---|---|---|
| **Adenopatías** | | |
| periférica | 32 | 76.2 |
| cervical | 24 | 57.1 |
| axilar | 4 | 9.5 |
| inguinal | 2 | 4.7 |
| múltiple | 2 | 4.7 |
| Mediastinal | 1 | 2.3 |
| Estómago | 2 | 4.7 |
| Intestinal | 3 | 7.1 |
| Retroperitoneal | 2 | 4.7 |

La fiebre constituyó, después de la adenopatía, a afectación más frecuente de la enfermedad, y otros síntomas de actividad sistemática como sudoración, prurito y pérdida de peso se encontró proporcionalmente más o menos en un cuarto de los pacientes.

En nuestra casuística, después de la lindenopatía periférica, el envolvimiento intra abdominal fue el de mayor incidencia. En 2 casos el diagnóstico se efectuó por laparotomía.

La mayoría de los pacientes no presentaron mayor alteración de sus parámetros hematológicos al inicio del proceso; usualmente presentaban una cuenta de glóbulos blancos por encima de 5.000 x $mm^3$, cifras de plaquetas por arriba de 150.000 x $mm^3$ y valor de la Hb superior a 12 mg%.

La observación del frotis sanguíneo en la mayor arte de os casos fue completamente normal. Aquellos pacientes que mostraban cifras iníciales de leucocitos elevados, tenían además cuadro de infección intercurrente.

Hubo un caso, con enfermedad generalizada que se presentó con leucopenia franca de 1.150 x$mm^3$.

Las cifras hemáticas mostraron curso descendiente a medida que se instituía la terapia y lógicamente lleva a suponer, que éstos cambios, la mayoría transitorios son debidos a la acción del tratamiento. Sin embargo, también hay que considerar que a medida que la enfermedad se extendía con afección de diversos órganos y de médula ósea, la depresión hematopoyética era mayor y menos reversible. La morfología de la médula ósea fue normal en 56.3% de los pacientes estudiados en esta forma y los cambios de hipocelularidad o hipoplasia se encontraron generalmente después de quimioterapia sistemática.

En diversos estudios se han manifestado que los pacientes con linfoma maligno son más susceptibles a infecciones crónicas debido a alteraciones en el mecanismo de defensa, sin embargo hay que reconocer que estos pacientes usualmente son sometidos a drogas inmunosupresoras que pueden favorecer la instauración de procesos infecciosos[10,11]. Nuestro estudio revela (Fig.7) que 28.5% de los pacientes presentaron cuadros de infecciones, con un 11.9% de bacteriemia, generalmente por gérmenes gran negativos. En 3 casos se comprobó tuberculosis pulmonar[12,13] y en una instancia se aisló Criptococcus neoformans.

**Fig. 7.** Frecuencia de infección

| LINFOMA MALIGNO | No.casos | % |
|---|---|---|
| Septicemia | 5 | 11.9 |
| Pulmonía | 3 | 7.1 |
| TB. Pulmonar | 3 | 7.1 |
| Criptococosis | 1 | 2.3 |

En la Fig. 8 se muestra un cuadro de los padecimientos concomitantes observados en nuestros casos de linfomas maligno, algunos de ellos rectamente relacionados con la

**Fig. 8.** Padecimientos concomitantes

| LINFOMA MALIGNO | No.casos | % |
|---|---|---|
| Nefropatía | 9 | 21.4 |
| Dermatopía | 8 | 19.0 |
| Sind. Vena Cava superior | 3 | 7.1 |
| Efusión pleural | 2 | 4.7 |
| Cardio Patía | 2 | 4.7 |
| Hiperuricemia | 2 | 4.7 |
| Diabetes mellitus | 1 | 2.3 |
| Artritis reumatoides | 1 | 2.3 |
| Tiroiditis crónica | 1 | 2.3 |

enfermedad básica, como son el síndrome de vena cava superior por compresión ganglionar.

## Diagnóstico histopatológico.

Al presentarse casos donde se sospecha la posibilidad de que exista un linfoma maligno, inmediatamente se trata de constatar el diagnóstico y la manera más rápida y fácil es a trevés de biopsia ganglionar. Cuando hay linfadenopatìa periférica, esto no constituye un problema, a menos para la obtención de la muestra; pero existen casos donde la patología es más central y hay que efectuar estudios complementarios para recabar la mayor cantidad de datos. Estas pruebas incluyen radiografías con contraste del tubo digestivo y del aparato urinario y más recientemente linfagiografias, para comprobar patología retroperitoneal. En casos aislados, no pudiendo comprobar el diagnóstico de otra forma, es necesario utilizar laparotomía, siempre y cuando haya fuerte sospecha de neoplasia intraabdominal.

Obtenida la muestra, viene el problema de la interpretación histopatológica y la clasificación morfológica y clínica, según el grado de extensión del proceso. Los 42 casos que forman nuestra casuística fueron divididos de acuerdo con el aspecto morfológico en cuatro divisiones:

a) Linfomas foliculares gigantes.
b) Linfosarcomas.
c) Sarcomas a células reticulares.
d) Enfermedad de Hodgkin.

En este estudio, no se hizo esfuerzo en subclasificar las divisiones pues se piensa hacer una evaluación más detenida en relación a éste aspecto, posteriormente.

No a todos los casos se les hizo biopsia ganglionar en el curso de la enfermedad. En una instancia el diagnóstico se hizo al efectuar la autopsia (Fig. 9). En 3 casos el diagnóstico inicial fue de hiperplasia linfoidea, la revisión posterior de una de estos, reveló enfermedad de Hodgkin.

**Fig. 9.** Biopsia Ganglionar

| LINFOMA MALIGNO | No.casos | % |
|---|---|---|
| No. de Casos | 41 | (97.6%) |
| Dx positivo inicial | 38 | (90.4%) |
| Dx negativo inicial | 3 | (7.1%) |

La incidencia de los diversos tipos de linfoma puede verse en la Fig. 10 se nota una mayor proporción de casos de enfermedad de Hodgkin (57.1) que es comparable a lo obtenido en estudios foráneos (47.5%).

## Tratamientos:

Para poder escoger el tipo de tratamiento más apropiado para cada paciente, se trató de clasificarlo según el grado de extensión del proceso, de acuerdo con la modalidad mas aceptada, donde el estado 1 es aquel que muestra extensión a

una sola región o a dos regiones cercanas entre sí; el estado II muestra afectación de dos o más áreas pero situadas al mismo lado de una división formada por las hojas diafragmáticas; en el estado III, la enfermedad está extendida a ambos lados del diafragma y el estado IV es el proceso generalizado, con manifestaciones viscerales, hematopoyéticas y sistémicas.

**Fig. 10.** Frecuencia según tipo

| LINFOMA MALIGNO | No.casos | % |
|---|---|---|
| Enfermedad de Hodgkin | 24 | 57.1 |
| Linfosarcomas | 11 | 26.1 |
| Sarcoma de células Reticulares | 5 | 11.9 |
| Linfoma folicular gigante | 2 | 4.7 |

En las dos primeras fases de extensión, el tratamiento obviamente fue de roentgenterapia y se usó un equipo de orto voltaje, con dosis totales fluctuando entre 3.000 a 4.000 rads administrados en un curso más o menos de 4 semanas en los casos avanzados, se utilizó agentes alquilantés inicialmente del tipo de HN2 (mostaza nitrogenada) en la dosis usual de 0.4 mgs/kgm de peso, dado de una sola vez y acompañados por agentes antieméticos para mitigar los efectos colaterales indeseados. Como droga de mantenimiento se utilizó Chlorambusil en dosis orales de 0.1-0.2 mg/kg de peso diariamente. Otro agente alquilante utilizado con frecuencia fue la Ciclofosfamida en dosis fluctuantes entre 100 a 200 mgs por día. El Velbe, derivado del Perwinckle (Vinka rosea) se utilizó generalmente como agente de segunda línea, en dosis de 0.1 mgs/kgm de peso cada semana.

Los corticoesteroides, tipo Prednisona, solo se emplearon en aquellos casos donde se quería mejorar un poco el estado general del paciente y siempre en dosis bajas o moderadas.

La cirugía no se utilizó como medio terapéutico sino solamente como vehículo para alcanzar un diagnóstico adecuado.

En resumen, en cuanto a terapia, de los 42 casos un 83.3% recibió quimioterapia en algún momento del proceso y 16.7% recibieron roentgenterapia (Fig.11).

**Fig. 11.** Tratamiento

| LINFOMA MALIGNO | No.casos | % |
|---|---|---|
| Roentgenterapia | 20 | 16.7% |
| Quimioterapia | 35 | 83.3% |

**Sobrevivientes:**

Siempre resulta difícil llegar a una conclusión correcta del promedio de vida de los pacientes con neoplasias, debido a lo poco preciso en la mayoría de los casos de la información con respecto al inicio de la enfermedad; sin embargo es preciso ajustarse a los datos obtenidos en la historia clínica.

Basados en esta premisa, separamos a los pacientes de acuerdo con el diagnóstico y en relación con su longevidad después de ser clasificados. La Fig. 12 nos muestra los resultados obtenidos.

**Fig. 12.** Promedio de vida

| LINFOMA MALIGNO | Ptes. Muertos | Ptes. Vivos |
|---|---|---|
| Hodgkin | 30 Meses | 32 Meses |
| Linfosarcoma | 14 Meses | 36 Meses |
| Sarcoma | 4.6 Meses | 2 Meses |
| Linfoma F. G. | --- | 68 Meses |

## COMENTARIO Y CONCLUSIONES

Hemos tratado de efectuar una evaluación inicial de los casos diagnosticados como Linfomas Malignos y atendidos en el Hospital General de la Caja de Seguro Social, en un lapso de 6 años. En el curso del estudio comprobamos que un 9.5% de los pacientes tenían antecedentes familiares de neoplasia maligna; además ninguna de las pacientes estudiadas quedo embarazada después del diagnóstico de la enfermedad a pesar de que no se usó un método especifica de anticoncepción.

La mortalidad total, directamente debida a la enfermedad básica fue de 45.2%, correspondiendo a la división de linfoma folicular gigante el mejor promedio de sobrevida (68 meses)[14].

Los valores obtenidos en relación a la supervivencia, son comparables a los presentados en estudios efectuados en diversos centros, lo que indica una tendencia general a lapsos similares de prolongación de vida, a pesar de los cambios introducidos por la terapia, en el curso diríamos normal de la enfermedad. Sin embargo, es necesario hacer constar que en cuanto se refiere a la Enfermedad de Hodgkin,[15] con las últimas modalidades terapeúticas se está logrando variar el promedio de sobrevivencia y esperamos demostrarlo en estudios posteriores.

## BIBLIOGRAFIA

1- Rosenberg, S.A., Diamond, H.D., Jalowitz, Band Craver, L.: Lymphosarcoma. Monograph on Lymphoma. Memorial Center for cancer andallied Diseases.N.york, 1963.

2- Craver, L.: Lymphomas and leukemias. J.A.M.A 136: 244, 1948.

3- Diamond, H.D.: The natural history management of lymphosarcoma. Med Cln. N Am. 40:721, 1956.

4- Ewing, J. General pathology of Lymphosarcoma. Bull. N. York Acad. M. 15: 92, 1939.

5- Rosenber, S.A.: Diamond H. D., Lymphosarcoma in childhood, N. England J. Med. 259: 505, 1958.

6- Shimkin, M.B.: Lymphosarcoma. AN. Int. Med. 40: 1095, 1954.

7- Stout, A.P.: The results of treatment of lyphosarcoma. N. York J.M. 47: 158, 1947.

8- Lukes, R. and Butler, J.: Natural history of Hodgkin´s disease. Cancer. 19: 317 -mar 1966.

9- Kundrat, H.: Ueber lympho-sarkomatosis. Wien, klin, Wschr. 6: 211, 1893.

10- Miller, D.: Immunological deficiency and mal ignant lymphoma. Cancer.

11- Hoffman, G.T.: Studies of immunological reactiona ot patients with Hodgkinos disease, Arch. Int. Med. 86: 872, 1950.

12- Parker, F. and Jackson, H.: The coexistence of tuberculosis with Hodgkin´s disease, Am.J.M. Sc. 184: 694, 1932.

13- Morrow, L. and Anderson, R. Active tuberculosis in leukemia and lymphona. Arch Path. 79: 484 May 1965.

14- Blumenberg, R. and Olson, K. Giant follicle lymphoma. Am.J. of Med. 35: 832, 1963.

15- Aisenberg, A.; Hodgkin´s disease. No England J. Med. 270: 617, Mar. 1964.