

la familia como agente de salud



DOCUMENTACIÓN • Nº 110

Linfomas

Noviembre de 2019

Elaborado por el Dr. José Antonio Serrano, director del Área de Salud de The Family Watch

Introducción

La Hematología y Hemoterapia es la especialidad médica que se ocupa del estudio, diagnóstico, tratamiento y prevención de las enfermedades de la sangre (**hemopatías**) y de los órganos que participan en su producción; como son la médula ósea, el bazo y los ganglios, entre otros.

Se ocupa, también, de los componentes de la sangre: hematíes, leucocitos, plaquetas, hemoglobina, plasma, etc. y de los trastornos de la coagulación. También del uso terapéutico de la sangre, los hemoderivados, el trasplante hematopoyético y otras formas de inmunoterapia y terapia celular. La esencia de la Hematología y Hemoterapia como especialidad es el funcionamiento integrado e indisoluble de la clínica con el laboratorio.

La *hematología clínica* diagnostica y trata las enfermedades de la sangre, tanto las no malignas como las malignas: como son, entre otras, las **leucemias** y los **linfomas**.

¿Qué son los linfomas?

Son un tipo de enfermedades tumorales que afectan a los linfocitos; células que forman parte de nuestro sistema inmune. Pese a que otros tipos de cáncer como el de pulmón, mama o colon pueden afectar en su extensión a los ganglios linfáticos, la característica de los linfomas es que se originan en ellos. En general, el linfoma es un tipo de cáncer que se desarrolla cuando se produce un fallo en la forma de actuar de los linfocitos.

Este fallo provoca la creación de una célula anormal que se convierte en cancerosa. Al igual que el resto de los linfocitos, los linfocitos cancerígenos pueden crecer en muchas partes del cuerpo, incluyendo los ganglios linfáticos, la médula ósea, la sangre, órganos diversos, etc.

Los glóbulos blancos o leucocitos son la defensa del cuerpo contra las infecciones y las sustancias extrañas que pudieran entrar en él. Para defender el cuerpo adecuadamente, es necesario que exista una cantidad suficiente de glóbulos blancos capaces de dar una respuesta adecuada, llegar a un sitio en el que se necesitan y luego destruir y digerir los microorganismos y sustancias perjudiciales. Al igual que todas las células sanguíneas, los glóbulos blancos son producidos en la médula ósea. Se forman a partir de células precursoras (células madre) que maduran hasta convertirse en uno de los cinco tipos principales de glóbulos blancos: **los neutrófilos, los linfocitos, los monocitos, los eosinófilos y los basófilos**.

La función principal de los linfocitos es la regulación de la respuesta inmunitaria reaccionando frente a materiales extraños (microorganismos, células tumorales o antígenos en general). Los linfocitos más importantes son los llamados T y B.

Clasificación de los Linfomas

Los linfomas se dividen en dos tipos: **el linfoma (o enfermedad) de Hodgkin** y los linfomas que no son como el Hodgkin, es decir los así llamados **Linfomas no Hodgkin**.

1. El Linfoma de Hodgkin (LH)

Descrito por primera vez por Thomas Hodgkin en 1832, supone el 10 % de todos los linfomas. En Europa tiene una incidencia de 3 casos nuevos al año por 100.000 habitantes. Al contrario que los linfomas no Hodgkin, su incidencia se mantiene estable a lo largo del tiempo. Su pico de mayor incidencia es en jóvenes: entre los 20 y 35 años, para después disminuir. Un segundo pico aparece a partir de los 50 años, como el resto de los linfomas. Es raro antes de los 10 años.

Las células malignas responsables de la enfermedad son las llamadas células de **Reed Sternberg**, que son linfocitos B. Sin embargo, si miramos, al microscopio, el ganglio linfático de un paciente con linfoma de Hodgkin veremos que las células de Reed Sternberg representan sólo una pequeña proporción de las células que ocupan el ganglio (5%). El resto del ganglio está ocupado por el llamado "infiltrado inflamatorio" formado básicamente por linfocitos T y otras células como los eosinófilos, los macrófagos, etc. Aunque el linfoma de Hodgkin es una enfermedad de los ganglios linfáticos y son ellos los principales órganos afectados, por lo menos, en teoría, todas aquellas zonas de nuestro organismo que contienen tejido linfoide pueden verse afectadas en esta enfermedad (hígado, bazo, médula ósea, amígdalas ...).

No se conoce la causa del linfoma de Hodgkin. En principio, no se trata de una enfermedad infecciosa ni hereditaria, no existen factores medioambientales que estén claramente relacionados con su desarrollo.

Tipos de linfoma de Hodgkin

Según la Organización Mundial de la Salud, podemos dividir el linfoma de Hodgkin en dos tipos principales: el **clásico** (80 %) y el de **predominio linfocítico nodular** (20%).

A su vez en **el Clásico** se distinguen, en función de la celularidad acompañante, cuatro variedades (ordenadas de mejor a peor pronóstico):

- Linfoma de Hodgkin clásico rico en linfocitos (10%).
- Linfoma de Hodgkin con esclerosis nodular. Es la variedad más frecuente (55%) e incide especialmente en adolescentes y adultos jóvenes.
- Linfoma de Hodgkin con celularidad mixta (16%).
- Linfoma de Hodgkin con depleción linfocítica. Es común en pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (1%).

Diagnóstico del linfoma de Hodgkin:

Síntomas, estudio de extensión y clasificación pronóstica.

En la mayor parte de los casos, los pacientes no presentan ningún síntoma en el momento del diagnóstico (60-70% de ellos). La causa más frecuente de consulta al médico es la aparición de un ganglio linfático aumentado de tamaño. Estos ganglios se encuentran localizados preferentemente en la región cervical, y menos frecuente en región axilar o inguinal. Más infrecuente es dolor abdominal debido a crecimiento del bazo. También puede haber pérdida de peso sin causa determinada, fiebre vespertina y sudoración nocturna.

El diagnóstico del linfoma de Hodgkin debe de realizarse mediante la biopsia de un ganglio linfático sospechoso.

Una vez realizado el diagnóstico de la enfermedad es necesario realizar el estudio de extensión, para lo cual son necesarios análisis de sangre y estudios radiológicos con PET/TAC. El estudio de extensión nos permite clasificar al paciente en uno de los 4 diferentes estadios según la clasificación de Ann Arbor. El estadio de la clasificación se acompaña de las letras A, B, E ó S, según existan, o no, síntomas de fiebre, pérdida de peso significativa, sudores nocturnos, y si hay afectación de una región extraganglionar y afectación a del bazo.

El tratamiento

Con los tratamientos disponibles en la actualidad, la mayoría de los pacientes alcanzan la curación. Sin embargo, existen aún aspectos controvertidos acerca de cuál es la mejor estrategia de tratamiento que aúna la máxima eficacia curativa con la menor toxicidad derivada de la quimioterapia (QT) y radioterapia (RT) que reciben estos pacientes.

No es posible describir aquí la complejidad de los tratamientos disponibles en la actualidad. Para una mayor información consultar la actualización da la **guía de Práctica Clínica** del Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (**Geltamo**) para el tratamiento de pacientes con linfoma de Hodgkin; que fue presentada a los medios comunicación el 15 de septiembre con motivo del Día Mundial del Linfoma.

El pronóstico

Como en cualquier enfermedad neoplásica su pronóstico va a depender del tipo histológico de LH, de su extensión y de la respuesta al tratamiento. Si no existen factores adversos, y han sido correctamente tratados, la probabilidad de curación de estos pacientes es superior al 80%.

A pesar del buen pronóstico generalizado de los pacientes con LH, los enfermos que no consiguen una remisión completa tras el tratamiento inicial o los pacientes con recidivas tardías tienen un pronóstico mucho más desfavorable.

2. Linfomas no Hodgkin(LNH)

Los linfomas no hodgkin (LNH), son el conjunto de enfermedades del sistema linfático que incluyen a todos los otros linfomas menos el LH, por lo tanto, el 90 % de los linfomas. El término

incluye muchas formas diferentes de linfomas y la clasificación del linfoma no Hodgkin es compleja y está en permanente evolución, con más de 50 subtipos diferentes, según la última clasificación de la OMS, y cada uno con sus propias características en cuanto a epidemiología, etiología, clínica, y tratamiento. Se caracterizan por la proliferación monoclonal maligna de células linfoides, (Linfocitos B o T), en localizaciones como ganglios linfáticos, médula ósea, bazo, hígado y aparato digestivo. Hay, pues formas ganglionares y extraganglionares. No se lo considera una enfermedad hereditaria y en la mayoría de los casos no existe un factor etiológico establecido.

El síntoma más común de un LNH es un bulto indoloro de los ganglios linfáticos superficiales del cuello, axila o ingle llamado adenopatía. En comparación con el linfoma de Hodgkin, hay mayor probabilidad de enfermedad diseminada en el momento del diagnóstico. Éste suele basarse en la biopsia de ganglios linfáticos o de médula ósea. El tratamiento generalmente incluye quimioterapia en combinación con inmunoterapia, (p. ej., anticuerpos monoclonales).

Pueden aparecer a cualquier edad de la vida, pero son más frecuentes en las personas adultas. La incidencia general de los LNH en nuestro país oscila entre 30 y 70 nuevos casos por millón de habitantes y año. Son algo más frecuentes entre los hombres y entre pacientes con enfermedades del sistema inmune (SIDA, inmunodeficiencias, receptores de trasplantes de órganos, enfermedades autoinmunes), infecciones (gastritis por Helicobacter, virus de Epstein Barr), y pacientes tratados con quimioterapia o radioterapia.

Cabe destacar que la mortalidad por este tumor ha ido disminuyendo desde finales de los años 90 del siglo pasado, a un ritmo de un 3% menos de mortalidad anual, gracias a la mejora de la eficacia de los tratamientos.

Tipos de linfomas no Hodgkin

Desde un punto de vista práctico los LNH se pueden dividir en dos grandes grupos en función de su velocidad de crecimiento.

a) Los linfomas agresivos, también conocidos como linfomas de alto grado, que tienden a crecer y extenderse rápidamente y suelen provocar síntomas graves. Los más frecuentes son el **linfoma difuso de células grandes B** (1/3 de todos los linfomas), el linfoma de células del manto, el linfoma T periférico, el linfoma de Burkitt y el linfoma linfoblástico (equivalente a un tipo de leucemia linfoblástica aguda).

b) Los linfomas indolentes, también llamados linfomas de bajo grado, tienen un comportamiento menos agresivo, con adenopatías de años de evolución y con estado general conservado, a pesar de hallarse por lo general muy extendidos (estadios III y IV). Los más frecuentes son el linfoma folicular, el linfoma de linfocitos pequeños (equivalente a una leucemia linfática crónica), el linfoma linfoplasmocítico/macroglobulinemia de Waldenström, el linfoma de la zona marginal (en los que se incluyen los linfomas MALT) y los linfomas cutáneos T (micosis fungoide y síndrome de Sézary).

Paradójicamente, los LNH agresivos acostumbran a responder bien a los tratamientos quimioterápicos, mientras que los linfomas indolentes son muy difíciles de erradicar por completo,

aunque con los tratamientos actuales los pacientes pueden vivir muchos años y la mayoría del tiempo sin síntomas.

Los síntomas

Los síntomas de los LNH son muy variables y dependen de cada tipo específico de linfoma y de los órganos que estén afectados. Un gran porcentaje de pacientes son diagnosticados al detectarse una adenopatía. De forma característica los pacientes sintomáticos pueden presentar fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso, fatiga e infecciones de repetición. También pueden producirse manifestaciones como consecuencia del crecimiento del tamaño del bazo (molestias abdominales), de la compresión de un órgano por un tumor de gran tamaño (tos, dolor lumbar o abdominal) o del mal funcionamiento de un órgano por su infiltración por las células cancerosas.

El diagnóstico

Para efectuar el diagnóstico adecuado del tipo de linfoma, deberá realizarse una biopsia de uno de los ganglios aumentados de tamaño y deberá hacerse el estudio de extensión de la enfermedad (exploraciones encaminadas a averiguar cuántos territorios ganglionares se hallan afectados). Para ello deberán efectuarse análisis de sangre, una o varias pruebas de imagen (radiografías, ecografía, gammagrafía, escáner torácico, abdominal y pélvico, PET corporal) y una biopsia de médula ósea (biopsia del hueso de la cadera) para poder valorar si está afectada por el linfoma.

Clasificación

En función de las áreas afectas, los linfomas se clasifican en 4 estadios. (clasificación de Ann Arbor):

- a)• Estadio I: Afección de un único territorio ganglionar o de una sola localización extralinfoide.
- b)• Estadio II: Afección de dos o más territorios ganglionares o estructuras linfoides en el mismo lado del diafragma.
- c)• Estadio III: Afección de territorios ganglionares o estructuras linfoides a ambos lados del diafragma.
- d)• Estadio IV: Afección diseminada de una o más localizaciones extraganglionares (médula ósea, piel, hígado u otros órganos), con o sin afección ganglionar.

Cada estadio del linfoma va acompañado de las letras A, B, E ó S. (Si el paciente presenta: fiebre, pérdida de peso o sudores nocturnos: **A**, si no lo tienen: **B**, si el linfoma está en un órgano o tejido que no es un ganglio o el bazo: **E** y si está en el bazo: **S**).

Tratamiento

Es muy importante realizar un diagnóstico preciso y un buen estudio de extensión de la enfermedad, con el fin de tener todos los datos necesarios para decidir el tratamiento más adecuado. En la actualidad, el conocimiento de los linfomas es cada vez mayor, así como la investiga-

ción con nuevas moléculas y otras modalidades terapéuticas que ofrecen expectativas alentadoras.

Los tratamientos más empleados han sido, tradicionalmente, los siguientes: Poli-quimioterapia, Radio-quimioterapia, Trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Entre las novedades terapéuticas que se están introduciendo en los últimos tiempos destacan las siguientes:

- **Terapias dirigidas**, que son fármacos destinados a corregir las alteraciones de las vías de señalización intracelular. Por ejemplo, anticuerpos monoclonales, como rituximab, cuyo empleo ya está consolidado.
- **Inmunoterapia**. La inmunoterapia es un tipo de tratamiento para el cáncer que estimula las defensas naturales del cuerpo. Su uso está más extendido en otros tipos de cáncer, pero se están investigando diversas inmunoterapias frente a los linfomas más agresivos.

Una vez concluido el tratamiento, pueden darse **tres escenarios**:

- 1.- *El paciente es refractario*: el tratamiento no funciona y el enfermo debe pasar a un tratamiento de rescate.
- 2.- Se produce una *respuesta parcial* al tratamiento.
- 3.- El paciente presenta una *respuesta total* al tratamiento.

Pronóstico

En general, los pacientes con **linfoma agresivo** responden bien al tratamiento. Entre el 60 y el 70% de los pacientes se curan sin recaídas posteriores.

En cuanto al **linfoma de células B grande y difuso**, si el paciente alcanzó los dos años después del tratamiento sin sufrir recaídas, la expectativa de vida se asemeja a la de la población normal de la misma edad.

En general los pacientes se controlan clínicamente y, en ausencia de recaída se les dará el alta entre dos a cinco años después. Una vez que el paciente fue dado de alta se realizarán controles solo si presenta síntomas sugestivos de recidiva de la enfermedad.

Los pacientes que no responden a la quimioterapia de primera línea o que sufren recidivas después del tratamiento, son más difíciles de controlar y van a necesitar autotrasplante de células madre para consolidar el tratamiento.

Los linfomas poco agresivos no son curables con el tratamiento convencional, porque al ser asintomáticos suelen estar avanzados al momento del diagnóstico. Una excepción es el escaso número de pacientes que presentan linfadenopatía localizada. Estos casos se tratan con extirpación quirúrgica del ganglio o con radioterapia.

Sin embargo, la mayoría de los pacientes se encuentran en estadios avanzados y el linfoma se maneja como una enfermedad crónica a lo largo de la vida. El tratamiento precoz con quimio-

terapia en pacientes asintomáticos no logró aumentar la expectativa de vida. Tampoco el rituximab demostró beneficio en los pacientes con linfoma folicular. La mayoría de los pacientes con linfoma poco agresivo no necesitan ningún tipo de tratamiento y se los observa periódicamente.

Referencias

- 1.- Stephen M. Ansell. 'Linfoma de Hodgkin: diagnóstico y tratamiento' Mayo Clinic Proceedings. Noviembre 2015. (Volumen 90, número 11, páginas 1574–1583).
- 2.- Anna Bowzyk Al-Naeb y cols. 'Linfoma no Hodgkin'. BMJ 2018; (362: k3204)
- 3.- 'Guía de Práctica Clínica de **GELTAMO** para el tratamiento de pacientes con linfoma de Hodgkin'. <https://www.sehh.es/servicios-para-los-socios/445-documentos/guias/123388-guia-de-practica-clinica-de-geltamo-para-el-tratamiento-de-pacientes-con-linfoma-de-hodgkin>
- 4.- Para más Información sobre linfomas en los siguientes enlaces:
<https://medlineplus.gov/spanish/lymphoma.html>
<http://www.aeal.es/informacion-general-linfoma/1-que-son-los-linfomas/>
<https://www.radiologyinfo.org/sp/info.cfm?pg=lymphoma>
<https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/lymphoma/symptoms-causes/syc-20352638>
<https://www.medicalnewstoday.com/articles/291243.php>
<https://www.fcarreras.org/es/linfomadehodgkin>
https://www.fcarreras.org/es/linfomanohodgkin_1200983