



UNIVERSIDAD
SAN SEBASTIAN

Linfomas



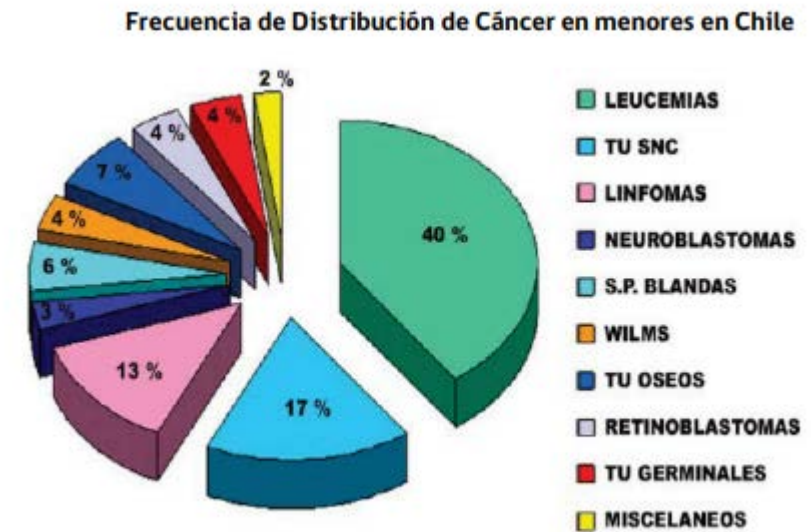
Dra. Jennifer Rodrigues Boock

Hoja de Ruta

- Introducción
- Linfoma de Hodgkin
 - Clásico
 - Nodular de predominio linfocítico
- Linfoma no Hodgkin
 - Linfoblástico
 - De Burkitt
 - Difuso de Células Grandes B
 - Anaplásico de Células Grandes
- Conclusión

Introducción

- Enfermedad maligna por proliferación neoplásica de células linfoides
- Los linfomas son la 3ra causa más frecuente de CA en la infancia
 - Leucemia (40%)
 - Tumores SNC (17%)
 - Linfomas (13%)
- 1,2 – 1,4 por 100.000 <15 años
- Grupo heterogéneo de neoplasias



Sobrevida

Años 60:

- Sobrevida 50% a los 5 años en LH
- LNH no eran curables

TIPO DE LINFOMA	EEUU	EUROPA	CHILE (*)
L. HODGKIN	91%-97%	95-100%	98%
L. LINFOBLÁSTICO	86%	70-90%	86%
L. BURKITT	86%	75-91%	80%

(*)Base de Datos Programa Cáncer del Menor PINDA, 2010 MINSAL

Sospecha Clínica (Guía Minsal 2015)

- Aumento de volumen (adenopatía), indoloro en cualquier sitio (cuello, axila, ingle), que persiste por más de 15 días o crecimiento progresivo (>2 cm), que puede asociarse a pérdida de peso.
- Aumento de volumen de mediastino.
- Dolor abdominal difuso, náuseas, vómitos, masa abdominal.
- Tumor maxilar de crecimiento rápido.
- Puede asociarse a visceromegalia (hepatomegalia - esplenomegalia).



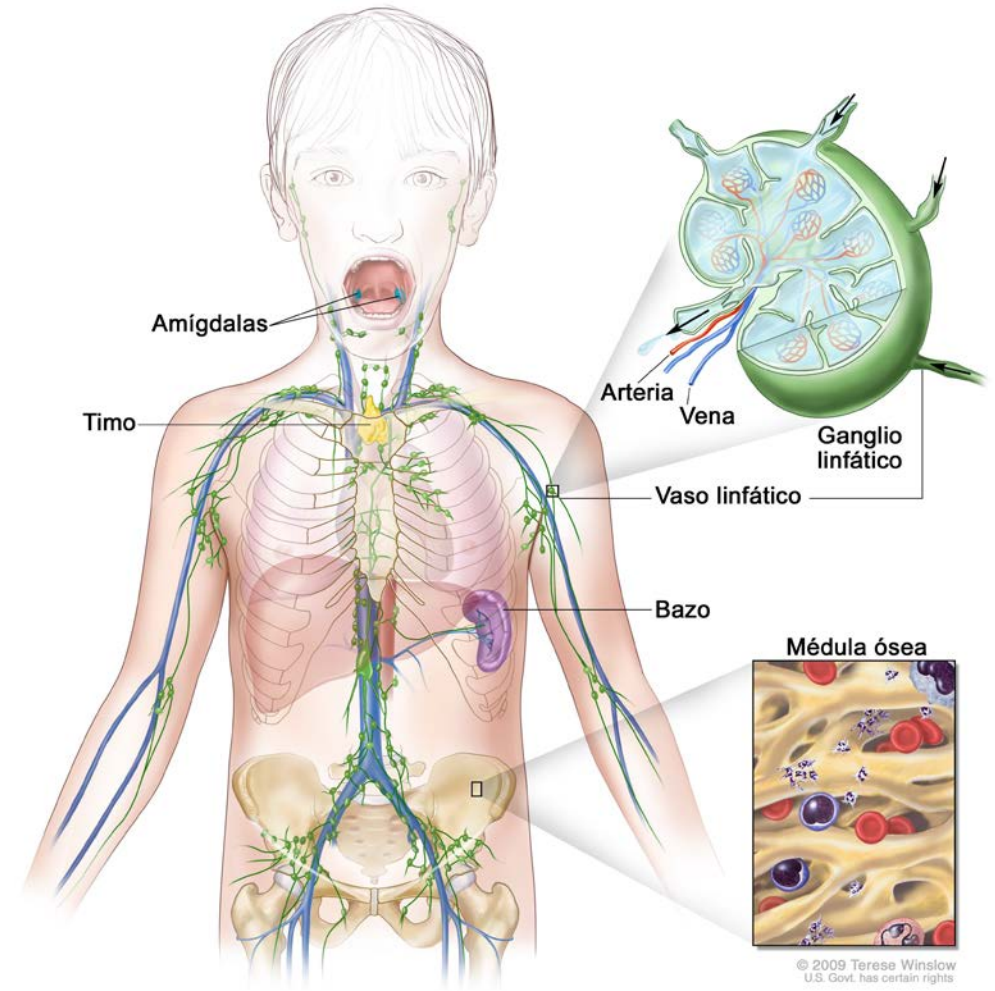
Referencia a especialista: sospecha-derivación en menos de 1 semana

Linfoma de Hodgkin



Linfoma de Hodgkin

- Más frecuente 15-19 años
- 7% de las neoplasias pediátricas
- Sexo
 - <5 años: niños > niñas
 - 12 años: niños = niñas
 - 15-19 años: niños < niñas (80%)
- Supervivencia global 90-95%
- Factores pronósticos
 - Estadio
 - Presencia de síntomas B
 - Masa tumoral Voluminosa.
 - VSG
 - Derrame pericárdico o pleural
 - Leucocitosis, anemia, hipoalbuminemia
 - Sexo masculino
 - Respuesta inicial a quimioterapia



Clasificación

Tabla I. Clasificación del linfoma de Hodgkin

Linfoma de Hodgkin clásico (90-95% de los casos)

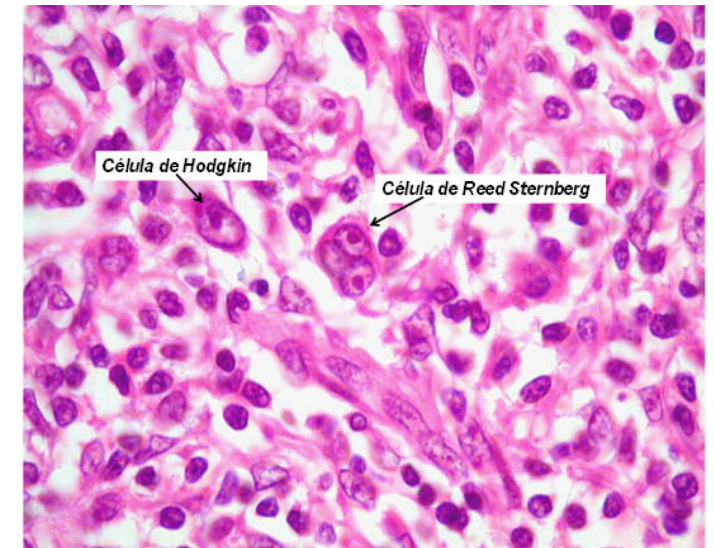
- Esclerosis nodular
 - 70-80% en adolescentes
 - 40-50% en menores de 10 años
- Celularidad mixta
 - 10-15% en adolescentes
 - 30-35% en menores
- Depleción linfocítica (poco frecuente en pediatría)
- Rico en linfocitos (poco frecuente en pediatría)

Linfoma de Hodgkin nodular de predominio linfocítico (5-10% de los casos)

 Acúmulos celulares 90% células no malignas, 1-2% malignas

“

- LH Clásico
 - Células de Hodgkin
 - Células de Reed-Sternberg (Ac anti CD30, CD15 y CD20)
 - Células de Hodgkin Reed-Sternberg
- LH Nodular de Predominio Linfocítico
 - Células histiocíticas y linfocíticas (popcorn)
 - Marcador Ag superficie CD20
 - Predominio en sexo masculino, localizado, menos agresivo



— . . —

Etiopatogénesis

- Origen: células clonales de estirpe linfocitaria B
 - Nodular: escaso reordenamiento del gen de las Ig, mientras céls HRS no pueden codificar
- Escapa proceso de apoptosis
 - TNF-R, producción de citokinas LTh2
 - Factor Kappa B
- Rol de células no neoplásicas circundantes: citocinas
- VEB: genoma viral en células HRS (cepa oncogénica- oncogen LMP-1)
- Inmunodeficiencia: inmunodeficiencias primarias o secundarias, sdme linfoproliferativo autoinmune (50 veces más riesgo), VIH.

Clínica

- Masa adenopática no dolorosa (80%) en región cervical baja o supraclavicular;
- Masa mediastínica (75%), 30% Masa voluminosa(>10cm TAC)
 - Masa voluminosa se de acompaña tos, disnea, estridor, disfagia, sd vena cava superior.
- Extranodal (20%): pulmón, hígado, huesos y MO
- Síntomas Sistémicos (síntomas B)
 - Fiebre $>38^{\circ}$ por más de 7 días
 - Baja de peso (10% en 6 meses)
 - Sudoración Nocturna
- Otros: Prurito y dolor desencadenado por ingesta de OH
- Fenómenos autoinmunes: anemia hemolítica, trombocitopenia y neutropenia.



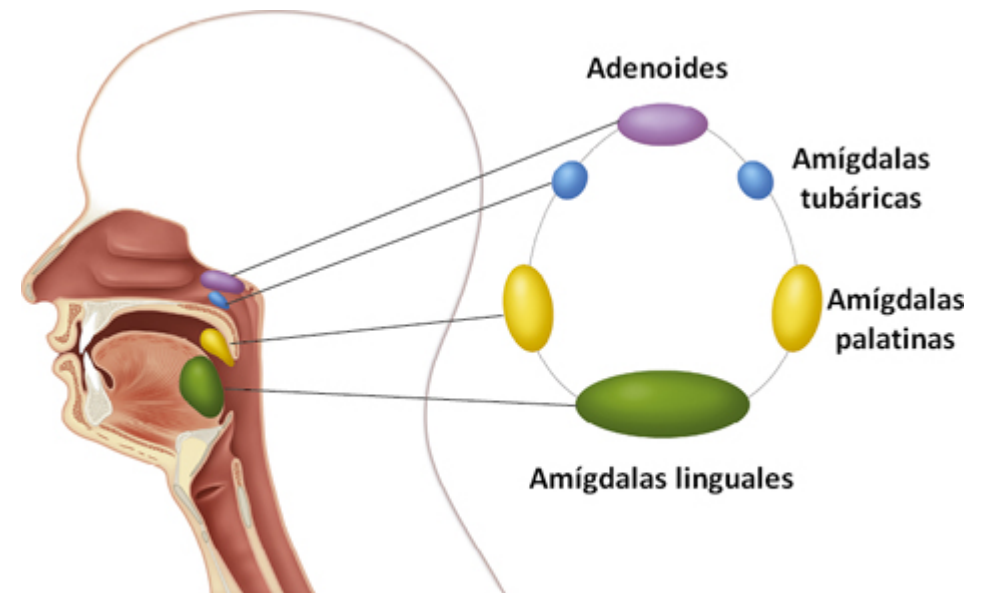
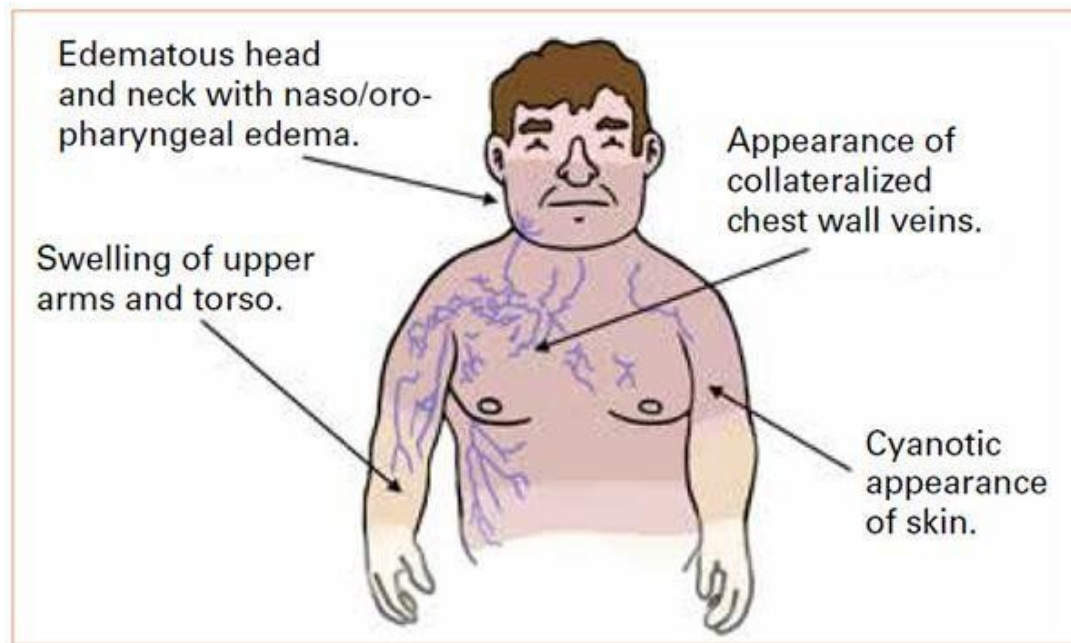
Diagnóstico Diferencial

- No malignas
 - Inflamatorias
 - Infecciosas
- Masa mediastínica: hiperplasia tímica hasta los 10 años
- Diagnóstico rápido dependerá de características de la adenopatía y síntomas asociados.



Diagnóstico

- HC: síntomas, infecciones, vacunas, antecedente familiar
- EF: estado general, antropometría, cambios en piel, adenopatías, visceromegalias, signos compresión vena cava superior o dificultad respiratoria, evaluación cardiopulmonar y del anillo de Waldeyer.



Anillo de Waldeyer: sistema de defensa de la garganta

- Exámenes
 - Analítica básica
 - RxTx
 - Otros: VSG, cupremia, albuminemia, receptores solubles de IL y otros marcadores
- Biopsia
 - PAAF – falsos negativos
 - Histología adenopatía completo
 - Estudio bx de MO solo en síntomas B o estadios III y IV
- Imágenes
 - RX
 - TAC
 - RM de cuerpo entero
 - PET

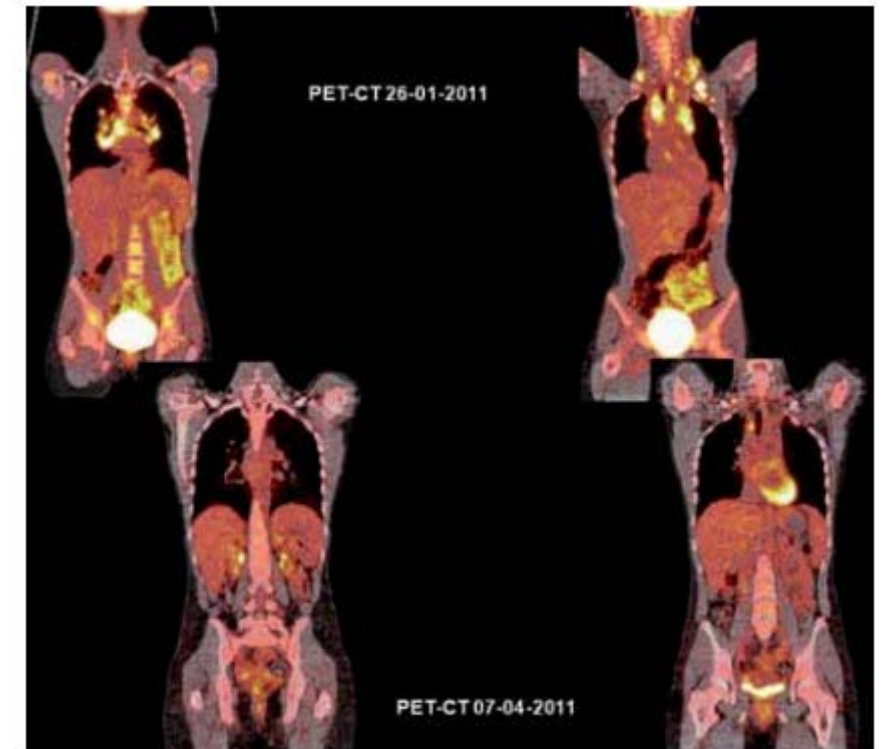


Figura 2. Linfoma de Hodgkin estadio II. Afectación supraclavicular bilateral, intraclavicular izquierda y mediastínica. PET-CT antes y después de 2 ciclos de quimioterapia. Persiste actividad paratraqueal y supraclavicular derechas. No se pudo obviar la radioterapia. Obsérvese la captación fisiológica en médula ósea, tubo digestivo, pelvis renales y vejiga. La captación miocárdica es variable, depende de la dieta y del tono adrenérgico, entre otros factores.

Tabla II. Clasificación de Ann-Arbor modificada por Cotswolds

Estadio

- I. Afectación de una única región ganglionar
- II. Afectación de 2 o más regiones ganglionares a un mismo lado del diafragma
- III. Afectación ganglionar a ambos lados del diafragma
- IV. Afectación extranodal que no sea "E"

Anotaciones a la definición de estadio

- A. Ausencia de síntomas B
- B. Síntomas B presentes
 - Pérdida de peso inexplicable >10% en 6 meses
 - Fiebre >38°C inexplicable, persistente o recurrente
 - Sudoración nocturna masiva
- E. Afectación extranodal por contigüidad

Tratamiento

- Combinado QT + RT
- Alta tasa de efectos secundarios
- 1960: MOPP (mecloretamina, vincristina, procarbazona y prednisona)
- 1970: ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina)
- Etopósido
- COPP (ciclofosfamida)
- Norteamérica: ABVE-PC (doxorubicina, bleomicina, vincristina, etopósido, prednisona y ciclofosfamida)
- Europa: OEPA (vincristina, etoposido, prednisona y doxorubicina) y COPDAC (ciclofosfamida, vincristina, prednisona, dacabazona)

Guía Minsal

- 4 a 6 ciclos de COP/ABVD híbrido (prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina (adriamicina), vinblastina, dacarbazina)

Tratamiento recaída:

- Rescate con QT 2ª línea + RT trasplante MO autólogo.

Tratamiento – Efectos tardíos

- Segundas neoplasias
 - 11% ♂ y 26% ♀
 - Mama y tiroides
 - Mielodisplasia y leucemia
- Fatiga crónica
- Alt. endocrinológicas e inmunológicas
- Cardiopulmonares
- Esterilidad
- Esplenectomía o RT bazo
 - Sepsis o meningitis
 - Vacunación
 - Profilaxis penicilina

Linfoma No Hodgkin



Linfoma No Hodgkin

- Más frecuente en <10 años que el LH, aunque su frecuencia aumenta con la edad;
-  > 
- Mayor en raza blanca no hispana

Tabla III. Clasificación de la OMS de los LNH (2008)

<i>Subtipo de linfoma</i>	<i>Frecuencia</i>
Neoplasias de precursores linfoides	
Linfoma linfoblástico T	15-20%
Linfoma linfoblástico B	3%
Neoplasias de células B maduras	
Linfoma de Burkitt	35-40%
Linfoma difuso de células grandes B	15-20%
Linfoma de células B mediastínico primario	1-2%
Neoplasias de células T maduras	
Linfoma anaplásico de células grandes, ALK positivo	15-20%

Biología Molecular

- Translocaciones cromosómicas
- Linfoma linfoblástico
 - 50-70% afecta genes de receptores de células T
 - Células B: reordenamiento de genes de Ig → >90% translocación gen MYC inespecíficas (también en LDCGB)
- Linfoma de células grandes B
 - Reordenamiento de genes de Ig.
 - 2 subtipos: células de centro germinal y células B activadas
- Linfoma anaplásico de células grandes
 - ALK + → mejor pronóstico
 - ALK - → peor pronóstico, aunque el de afectación exclusiva cutánea tiene excelente pronóstico.

Etioopatogenia

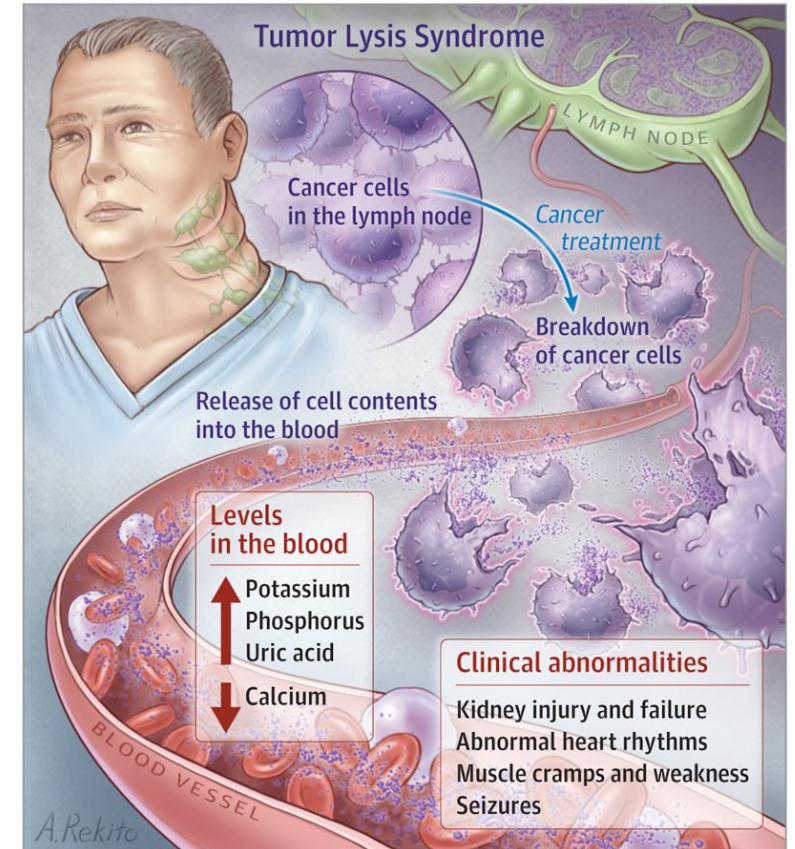
- Inmunodeficiencia
 - Síndromes de inmunodeficiencia congénita
 - Ataxia-telangiectasia
 - Sd. de Wiskott-Aldrich
 - Sd. Linfoproliferativo ligado al cromosoma X
 - Síndromes de inmunodeficiencia adquirida
 - Tratamiento inmunosupresor (receptor de órganos)
- Endémico en África
 - Malaria
 - VEB – linfoma de Burkitt

Diagnóstico

- HC y EF
- Estudio patológico de células tumorales
 - Inmunotipificación por inmunohistoquímica y/o citometría de flujo
 - Citogenética y/o hibridización de fluorescencia in situ (FISH)
 - Aspiración y biopsia de MO
 - PL
- Laboratorio
 - ELP, LDH, ácido úrico, BUN y creatinina, perfil hepático
- Imagen corporal total
 - PET
 - TAC
 - RNM

Diagnóstico

- Puede debutar como emergencia médica
 - Sd. Vena Cava Superior
 - Compresión vía aérea
 - Sd. Lisis Tumoral
 - Insuficiencia cardíaca o respiratoria por derrames masivos
 - Insuficiencia renal
 - Síndromes de compresión medular, etc.



Linfoma Linfoblástico



Clínica Linfoma Linfoblástico

- Masa adenopática mediastínica o cervical de crecimiento rápido
- Derrame pleural o pericárdico
- Por precursores células B
 - Formas localizadas
 - Ganglios
 - Huesos
 - Piel



Linfoma de Burkitt



Clínica Linfoma de Burkitt

- Masa abdominal
 - Niño 5 a 10 años
 - Pared intestinal iliocecal
 - Invaginación intestinal y crisis suboclusivas
 - Ocupación abdominal masiva
 - Abdomen agudo
- Masa adenopática región parafaríngea y paranasal
- 1/5 debut pancitopenia e infiltración MO masiva



Fig. 3. Segundo tumor invaginante de intestino delgado.

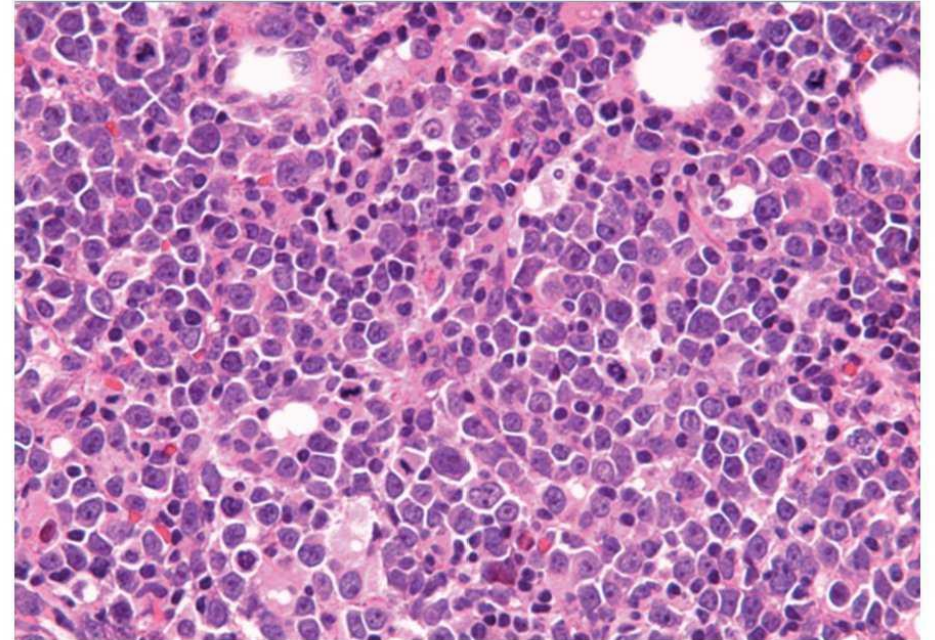


Linfoma Difuso de Células Grandes B



Clínica Linfoma Difuso de Células grandes B

- Afecta piel y hueso (predominio extranodal)
- Variante mediastínica primaria
 - Mujeres jóvenes
 - Tendencia a invasión local (pulmón y pericardio)
- Afectación renal



Linfoma Anaplásico de Células Grandes



Clínica Linfoma Anaplásico de Células Grandes

- 2 Variantes
 - Cutánea exclusiva
 - ALK –
 - Evolución benigna
 - Diagnóstico diferencial con papulomatosis linfomatoide
 - Invasiva/sistémica
 - ALK +
 - Requiere QT agresiva
- También puede afectar hueso, partes blandas, ganglios periféricos, SNC y MO
- Síntomas sistémicos: fiebre, cansancio, anorexia
- 70% debutan con enfermedad diseminada

Tabla IV. Clínica de los LNH pediátricos

<i>Histología</i>	<i>Inmunología</i>	<i>Clínica</i>
Linfoma de Burkitt	Linfocito B maduro	Masas abdominales, invaginación intestinal, masas en el anillo de Waldeyer (amígdalas)
Linfoma difuso de células grandes B	Linfocito B del centro germinal (CG) o post-CG	Adenopatías periféricas, masas abdominales, afectación ósea "metastásica", múltiple
Linfoma de células grandes mediastínico	Linfocito B de la médula del timo	Mediastino (predominio en mujeres jóvenes)
Linfoma anaplásico de células grandes	Linfocito T, menos frecuentemente célula N233K o <i>null</i> (nunca linfocitos B)	Piel, ganglios periféricos (puede simular celulitis o adenitis infecciosa) y huesos
Linfoma linfobástico preT	Linfocitos T precursores	Masa mediastínica
Linfoma linfoblástico preB	Linfocitos B precursores	Piel, hueso, ganglios

Estadificación

Tabla V. Clasificación de Murphy o de Saint Jude

Estadio I

- Único tumor ganglionar o extraganglionar. Excepto masas torácicas o abdominales

Estadio II

- Múltiples tumores ganglionares o extraganglionares en un mismo lado del diafragma
- Tumor abdominal completamente resecado (incluso con ganglios afectados)

Estadio III

- Tumores a ambos lados del diafragma
- Tumor torácico (mediastínico, pleural o tímico)
- Tumor abdominal masivo
- Tumor paraespinal o paramenínico

Estadio IV

- Afectación del SNC o de la MO (>25% blastos)

Pronóstico

- Principal determinante: estadio
- Sitio de la enfermedad al momento del diagnóstico
 - MO
 - SNC
 - Mediastino
- Edad
- Respuesta inmune al tumor
- Microenfermedad (enfermedad diseminada)
 - Citometría de flujo
 - Análisis de reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

Tratamiento

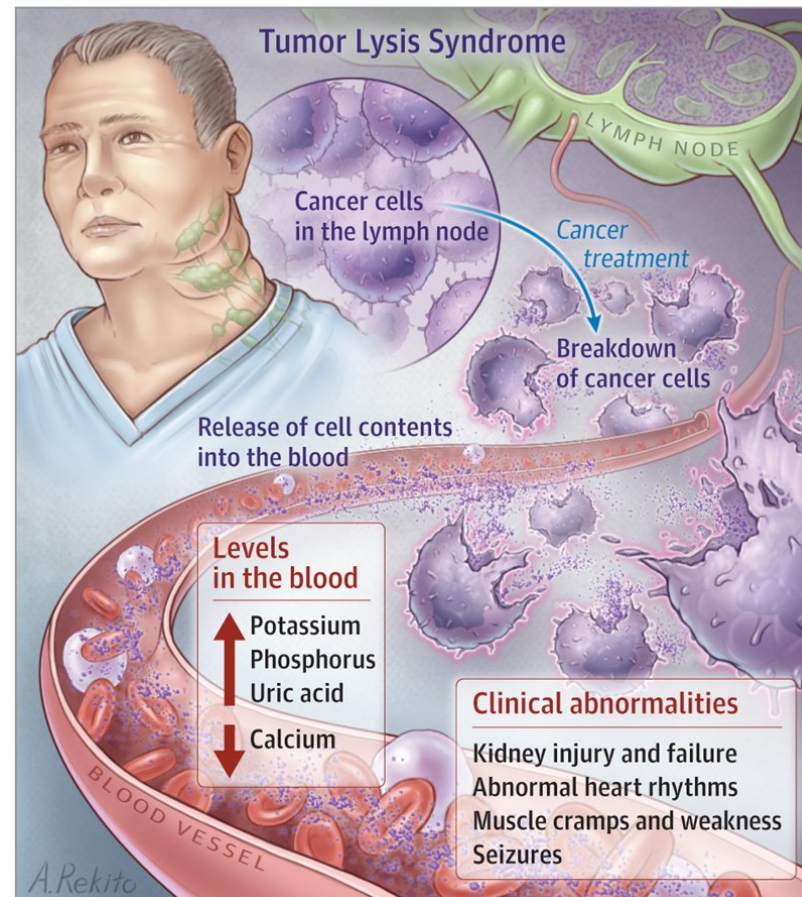
- Poli quimioterapia según protocolos internacionales
- Es uno de los grandes éxitos de la oncología
- Años 60 incurables, hoy hasta 95% sobrevida
 - Profilaxis recidivas SNC y mejor manejo complicaciones
- RT tiene un rol limitado
- Protocolo grupo FAB (French-American-British)
- Recidivas: trasplante MO autólogo o alógeno con régimes de QT de acondicionamiento de baja intensidad o estándar
 - QT a muy altas dosis
 - Efecto injerto-contralinfoma
- Nuevos protocolos: Ac anti Ag de membrana (CD20 linf cels B o CD30 en el LH LACG)

Table 3. Treatment Options for Childhood Non-Hodgkin Lymphoma (NHL)

Treatment Group		Treatment Options
Mature B-cell NHL:		
Burkitt lymphoma/leukemia	Newly diagnosed	Surgery (for stage I and II only)
		Chemotherapy with or without rituximab
	Recurrent	Chemotherapy with or without rituximab
		Allogeneic or autologous SCT
Diffuse large B-cell lymphoma	Newly diagnosed	Surgery (for stage I and II only)
		Chemotherapy with or without rituximab
	Recurrent	Chemotherapy with or without rituximab
		Allogeneic or autologous SCT
Primary mediastinal B-cell lymphoma		Chemotherapy and rituximab
Lymphoblastic lymphoma	Newly diagnosed	Chemotherapy
		Cranial radiation therapy for overt CNS disease only
	Recurrent	Nelarabine or nelarabine-containing chemotherapy regimens
		Chemotherapy
Anaplastic large cell lymphoma	Newly diagnosed	Surgery followed by chemotherapy (for stage I)
		Chemotherapy
	Recurrent	Chemotherapy, brentuximab, and/or crizotinib
		Allogeneic or autologous SCT

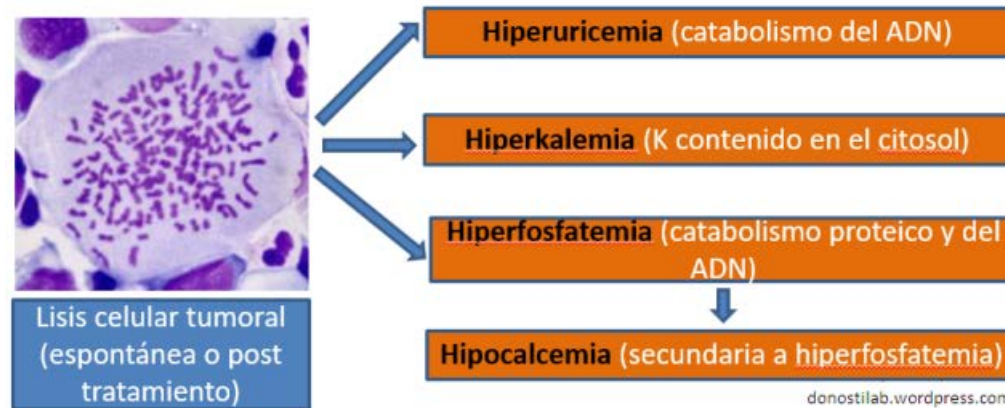
Síndrome de Lisis Tumoral

- Emergencia médica metabólica – urgencia vital
- Neoplasias con alta tasa de crecimiento o con el tto



Lisis Tumoral

- Diagnóstico (al menos 2 de los siguientes)
 - Elevación 2x creatinina sérica
 - Ácido úrico sérico >7 mg/dL
 - Fósforo sérico >3 mmol/L
 - Potasio sérico >6 mmol/L
 - Calcio sérico <2 mmol/L
 - Producto calcio-fósforo >5



Lisis Tumoral

Manejo

- Objetivo:
 - Prevención nefropatía úrica
 - Corrección acidosis metabólica y ELP
- Conducta:
 - Hiperhidratación
 - Corrección de alteraciones metabólicas
 - Aumentar la eliminación de ácido úrico
 - Rasburicasa 0,1-0,2 mg/kg/d



Conclusiones

- Neoplasia frecuente en la infancia
- Diagnóstico diferencial con patologías benignas
- Importancia correcta anamnesis
- Campo en constante desarrollo
 - Mejor tasa de curación y menores efectos secundarios
 - Combinación QT + Ac Monoclonales (rituximab – anti CD20) o inhibidores de la vías de transmisión de señal intracelular
 - Individualización de tratamientos
- Importancia del pediatra de APS desde primeros síntomas hasta seguimiento del término de QT hasta la edad adulta.

// Bibliografía

- Linfomas de Hodgkin y no Hodgkin. J. Sánchez de Toledo Codina, C. Sábado Álvarez. *Pediatr Integral* 2012; XVI(6): 463-474. Disponible en <https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2012/xvi06/04/463-474%20Linfoma.pdf>
- PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Childhood Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®): Health Professional Version. 2020 Mar 20. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65738/>
- PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Childhood Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®): Health Professional Version. 2020 Jun 8. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65726/>
- Guía Clínica Linfoma y tumores sólidos en menores de 15 años. Minsal Chile 2015.
- Linfoma de Hodgkin en pediatría: nuevos paradigmas. Verón DA. *HEMATOLOGÍA*, Vol.17 N°2: 159-168 Mayo - Agosto 2013. Disponible en <http://www.sah.org.ar/revista/numeros/vol17-n2-LinfomaNoHodgkinpediatria.pdf>
- Agostinelli, C., Akarca, A. U., Ramsay, A., Rizvi, H., Rodriguez-Justo, M., Pomplun, S., Proctor, I., Sabattini, E., Linch, D., Daw, S., Pittaluga, S., Pileri, S. A., Jaffe, E. S., Quintanilla-Martinez, L., & Marafioti, T. (2019). Novel markers in pediatric-type follicular lymphoma. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*, 475(6), 771–779. <https://doi.org/10.1007/s00428-019-02681-y>



Gracias!

