

## **Diagnóstico Clínico por reconocimiento de patrones en hematología oncológica**

Por: Mauricio Lema Medina MD

**Dedicado a mis estudiantes del CES que me acompañaron en 2013**

Las neoplasias hematológicas son entidades relativamente raras con consecuencias potencialmente funestas que deben ser identificadas por los médicos en ejercicio clínico. Las estrategias de razonamiento clínico que nos permiten llegar a los diferentes diagnósticos pasan desde la generación de hipótesis (backward thinking), reglas heurísticas (forward thinking) y reconocimiento de patrones. El reconocimiento de patrones es el sistema preferido por los expertos por su eficiencia, pero hay que entender que todos los sistemas pueden ser útiles en un momento dado, aún para los expertos (por ejemplo, aún los expertos utilizarán la generación de hipótesis para describir nosologías que no han sido previamente descritas). En cierta manera, la labor de un docente clínico consiste en promover la adquisición de las habilidades necesarias para que el estudiante sea un consumado reconocedor de patrones. Para ello, se necesita que el estudiante sea capaz de obtener una adecuada representación del problema del paciente, formando lo que se llama el "illness script" (IS) del paciente, para poder compararlo y contrastarlo con los IS que tiene en el cerebro de las diferentes enfermedades, buscando con atención los elementos definidores (aquellos característicos de la enfermedad), y los discriminantes (que ayudan a distinguir una enfermedad de la otra). Mientras más refinado es el IS del paciente, y mejor establecido el IS de las enfermedades, más eficiente es el reconocimiento de patrones. Remito al lector a la excelente revisión sobre el tema escrita por Judith Bowen (N Engl J Med 2006;355:2217-25). En este pequeño documento voy a tratar de construir IS básicos para el reconocimiento de enfermedades hematológicas.

### **Ámbito de las nosologías a identificar**

Como dije previamente, hay MUCHAS condiciones hematológicas malignas. No sé exactamente cuántas, pero posiblemente son unas 200. Pero como este es un ejercicio para una introducción en la materia voy a circunscribir el ámbito diagnóstico a las siguientes nosologías: **leucemia linfoide crónica, leucemia linfoide aguda, leucemia linfoide aguda Ph+, , leucemia mieloide crónica, leucemia mieloide aguda, leucemia promielocítica aguda, síndrome mielodisplásico, linfoma linfoblástico, linfoma de Burkitt, linfoma difuso de células grandes fenotipo B, linfoma folicular, linfoma de Hodgkin, linfoma del manto, linfoma linfocítico y mieloma múltiple**. En esas 16 nosologías se circunscriben el grueso del ejercicio profesional de hematología oncológica maligna (más del 90% de los diagnósticos comunes).

### **Método**

Vamos a construir IS básicos de cada enfermedad (con los diagnósticos diferenciales más importantes) utilizando un modelo altamente estereotipado que incluye elementos de epidemiología / factores de riesgo, cronología, una representación clínica del síndrome con las características definidoras y discriminantes, 2 entidades

de diagnóstico diferencial importantes, y el método diagnóstico. La idea es que esos IS se van refinando a medida que la experiencia y el conocimiento los van nutriendo.

## **Leucemias**

### **Leucemia Linfocítica Crónica (CLL o LLC)**

Es la más común de las leucemias, y probablemente la de mejor pronóstico de supervivencia a largo plazo. No ocurre en niños, y rara vez se detecta en menores de 40 años. No tiene factores predisponentes. Tiene un curso de meses (crónico), y se **caracteriza por la acumulación de linfocitos de apariencia normal en la médula ósea y en sangre periférica**. Hay que distinguirla de otras leucemias como leucemias agudas y la leucemia mieloide crónica. En la leucemia linfocítica aguda las células tumorales son blastos que son de mayor tamaño, con un núcleo grande, con la coexistencia de anemia y trombocitopenia. En la leucemia mieloide crónica la característica fundamental es un recuento alto de leucocitos pero a expensas de la serie mieloide con presencia de abundantes precursores de la serie en sangre periférica que incluyen metamielocitos, y mielocitos. La anemia y la trombocitopenia son infrecuentes en la fase crónica de la leucemia mieloide crónica, la esplenomegalia es frecuente y puede ser masiva en la leucemia mieloide crónica. La esplenomegalia masiva es rara en la leucemia linfocítica crónica. La anemia y la trombocitopenia en la CLL puede ser de origen inmunológico (anemia hemolítica autoinmune y trombocitopenia inmune). La susceptibilidad a infecciones es también frecuente en CLL pues tienen hipogammaglobulinemia (aunque pueden tener picos monoclonales de inmunoglobulina en electroforesis). **El diagnóstico se establece demostrando la proliferación clonal de linfocitos B en médula ósea o sangre periférica, usualmente con recuentos en sangre periférica mayores de 5000/mm<sup>3</sup>. La presencia del marcador CD5 por citometría de flujo es crítico para el diagnóstico, y reduce el diagnóstico diferencial en forma considerable a esencialmente la fase leucémica del linfoma del manto.**

Un IS para CLL puede ser: Adulto (usualmente mayor), con linfocitosis crónica, sin citopenias (o con anemia o trombocitopenias autoinmunes), como hallazgo incidental, o hallazgo durante la investigación de procesos infecciosos a repetición.

### **Leucemia Linfocítica Aguda (ALL o LLA) y Leucemia Linfocítica Aguda Ph+. También se pueden llamar leucemia linfoblástica**

Es la más común de las leucemias en niños (infantes) y adolescentes, pero puede ocurrir a cualquier edad. Tiene un curso clínico de días a semanas (agudo o subagudo), y se **caracteriza por la proliferación de precursores linfocíticos (blastos) en la médula ósea y en sangre periférica que interfieren con las otras series medulares causando anemia y trombocitopenia**. También puede presentarse como pancitopenia. Como en otras leucemias agudas hay susceptibilidad a infecciones piógenas, anemia y trombocitopenias severas. Se debe distinguir en adolescentes y adultos de la leucemia mieloide aguda y hay que identificar la ALL con cromosoma Philadelphia positiva porque tienen tratamiento distinto. Cuando hay pancitopenia debe distinguirse de anemia megaloblástica y síndrome mielodisplásico. La anemia megaloblástica puede cursar con pancitopenia pero usualmente tienen una anemia hipoproliferativa, eritrocitos con un volumen corpuscular medio de más de

110 fL, presencia de macro-ovalocitos en sangre periférica, así como neutrófilos polisegmentados y una deshidrogenasa láctica altísima. En la mielodisplasia puede haber elementos sanguíneos con anormalidades, o no. **El diagnóstico se establece encontrando 20%, o más blastos linfoides en la médula ósea. A la médula ósea se le realiza una evaluación morfológica que no es confiable, un inmunofenotipo que establece el linaje, y estudios de citogenética (cariotipo) que permiten la identificación de cromosoma Philadelphia u otras anormalidades que son de importancia pronóstica. En el síndrome mielodisplásico típicamente se encuentra una médula hiper celular, pero la infiltración por blastos es menor de 20%, y se pueden observar displasia de las diferentes series hematopoyéticas, así como la presencia de sideroblastos. La medición de Vitamina B12 y ácido Fólico en sangre periférica nos ratifica el diagnóstico de anemia megaloblástica con pancitopenia, cuando lo es.**

El IS clásico de ALL: niño de 2 años, con cuadro agudo de fiebre y linfocitosis y bicitopenia o pancitopenia.

### **Leucemia Mieloide Crónica (fase crónica)**

No es tan común como otras leucemias en incidencia, pero como su supervivencia ha mejorado en forma espectacular, su prevalencia ha aumentado. Prácticamente nunca ocurre en niños, y en general ocurre en mayores de 40 años. Su curso es de meses (crónico). **Se caracteriza por la acumulación de precursores mieloides en diferentes estadios de maduración en la médula ósea y en sangre periférica, con infiltración de órganos como hígado y bazo.** En el hemograma se observa que anemia y la trombocitopenia son RARAS en la fase crónica; nunca hay leucopenia. En el extendido de sangre periférica se observa la presencia de abundantes precursores de la línea mieloides como promielocitos, mielocitos y metamielocitos dando la apariencia similar a un aspirado medular. Debe ser distinguida de una reacción leucemoide por procesos infecciosos, inflamatorios o por medicamentos (como glucocorticoides). En la reacción leucemoide con frecuencia hay un hemograma previo que fue normal o casi normal en su recuento de leucocitos; hay un proceso agudo que está causando la anormalidad; el recuento de leucocitos no es superior a 50k/mm<sup>3</sup>; y es transitorio. **El diagnóstico se establece con la demostración de la translocación 9;22 (cromosoma Philadelphia, y lo escribo con Ph porque así lo van a encontrar en la literatura, no porque no sepa que en español Filadelfia es la opción preferida) en la médula ósea o en sangre periférica, demostración del gen de fusión bcr-abl por PCR (polymerase chain reaction).** La presencia de blastos en sangre periférica debe ser analizada cuidadosamente pues no hacen parte del IS de la fase crónica de la CML. **Se debe realizar médula ósea para descartar que haya más de 20% de blastos, que la constituiría en una crisis blástica, realizar estudios adicionales de citogenética (cariotipo) que permita establecer si hay evolución clonal que ensombrece el pronóstico.**

Un IS clásico para CML puede ser: Adulto (ie, 55 años) con hallazgo incidental de leucocitosis (con presencia de precursores mieloides), sin citopenias, con esplenomegalia masiva. Otro IS puedes ser Adulto, con cuadro constitucional crónico,

progresivo, al que se le encuentra leucocitosis (con presencia de precursores mieloides), sin citopenia y posible hepato-esplenomegalia.

### **Leucemia mieloide aguda (AML o LMA)**

Puede ocurrir a cualquier edad, pero es más frecuente en adultos y ancianos. Su curso es de días y semanas (agudo, subagudo). La historia de haber recibido quimioterapia previamente (usualmente 5 años atrás, o más) o de sufrir de otro proceso hematológico (como mielodisplasia, síndrome mieloproliferativo, etc) es importante pues puede ayudar a caracterizar la nosología. **Se caracteriza por la acumulación de blastos de la serie mieloide en la médula ósea, interfiriendo con las otras líneas hematopoyéticas causando susceptibilidad a infecciones piógenas, anemia y trombocitopenia.** Los blastos mieloides pueden mostrar la presencia de gránulos citoplasmáticos (de allí el nombre, leucemia granulocítica aguda que se le daba anteriormente), presencia de bastones de Auer, pero no nos debemos confiar en la morfología. La inmunotipificación por citometría de flujo es esencial para proceder con el tratamiento. El diagnóstico diferencial es similar al que establecimos con la ALL (ver arriba) e incluye cuando hay PANCITOPENIA el síndrome mielodisplásico y la anemia megaloblástica. Cuando hay leucocitosis el diagnóstico diferencial es la ALL y la leucemia promielocítica aguda. **Para el diagnóstico se requiere de la confirmación de una infiltración de más del 20% de la médula ósea por blastos de linaje mieloide establecidos por inmunohistoquímica (ie, mieloperoxidasa) o por citometría de flujo. Es esencial la realización de estudios de citogenética (ie, cariotipo) porque el pronóstico de la AML depende de los mismos. En especial, debe establecerse si hay Ph+ (translocación 9;22) o la presencia del gen de fusión del bcr-abl pues ello puede indicar una AML Ph+ *de novo* o la evolución a una crisis blástica de una CML. La presencia de Ph+ (o bcr-abl) en una AML es indicativo de un pronóstico grave, y tiene implicaciones importantes para el tratamiento.** Es absolutamente CRÍTICO descartar en forma temprana la leucemia promielocítica aguda (APL) pues el pronóstico varía en forma dramática si el tratamiento instaurado es el apropiado, o no. La APL es una variedad de AML que tiene todos los elementos diagnósticos del AML, pero se caracteriza por la presencia de coagulopatía severa que causa sangrado y trombosis. Las células que se acumulan son promielocitos que frecuentemente tienen MUCHO gránulos, y bastones de Auer. El sangrado intracraneano o gastrointestinal masivo puede ser la presentación de APL, y su manejo apropiado con agentes diferenciadores en forma temprana debe ser instaurado. Si así se hace, la APL es la más curable de las AML.

Un IS clásico de AML: Adulto con cuadro de fiebre aguda/subaguda, leucocitosis (con blastos circulantes) y bicitopenia. Otro IS clásico de AML: Adulto, con presentación aguda / subaguda, de (alguno o varios) fatiga / petequias /equimosis / palidez, y pancitopenia.

### **Leucemia promielocítica aguda (APL)**

Constituye una minoría de las AML, pero no se nos puede pasar porque si se instaura el tratamiento apropiado pasa de una mortalidad del 100% a una mortalidad del 10%,

o menos. TODAS las consideraciones de AML aplican para la APL, pero se debe sospechar APL cuando hay sangrado desproporcionado, trombosis o la coexistencia de ambas en un pacientes con AML. Los estudios de coagulación como PT, PTT, y fibrinógeno muestran una coagulopatía de consumo. Al extendido de sangre periférica se puede observar pancitopenia, leucocitosis con la presencia prominente de promielocitos con bicitopenia. El diagnóstico es igual al de la AML demostrando más de 20% de blastos en médula ósea. En la mayoría de las veces las células neoplásicas tienen abundantes gránulos citoplasmáticos característicos de los promielocitos; pero hay que se cautelosos pues existe la variedad hipogranular de la APL en donde los gránulos no se observan con facilidad. **Se corrobora el diagnóstico con la documentación de la translocación 15;17 o la documentación de RAR-APL por FISH (Fluorescent in-situ hibridization).** Cuando hay sospecha diagnóstica, bien vale la pena instaurar terapia con ATRA mientras se confirma. Esta maniobra puede ser salvadora.

Un IS clásico de APL: Adulto con cuadro agudo de sangrado gastrointestinal masivo, pancitopenia severa, y coagulopatía. Otro IS clásico de APL: Adulto con cuadro hiperagudo (horas) de apoplejía, leucocitosis, bicitopenia y coagulopatía.

### **Comentarios finales sobre leucemias**

Para el lector que me ha seguido hasta ahora pueden ya ser aparentes algunas generalizaciones apropiadas sobre las leucemias crónicas, que voy a resumir a continuación.

1. En las leucemias crónicas los elementos neoplásicos se parecen a las células normales, o a las células en proceso de diferenciación normal.
2. La presentación de las leucemias crónicas puede ser insidiosa (meses), o ser incluso un hallazgo incidental.
3. En las leucemias crónicas NUNCA hay leucopenia
4. En las leucemias crónicas casi nunca hay otras citopenias.
5. En las leucemias crónicas puede haber megalias (especialmente la esplenomegalia de la leucemia mieloide crónica).
6. En las leucemias crónicas NUNCA hay blastos de más de 20% en la médula ósea.
7. El CD5 y el Cromosoma Philadelphia (o el gen de fusión bcr-abl) son los pilares de la confirmación de CLL y CML, respectivamente.

Sobre las leucemias agudas podemos decir:

1. Las leucemias agudas requieren de la demostración de la infiltración por blastos de más del 20% en la médula ósea.
2. Tienen una presentación típicamente de días a semanas (aguda / subaguda)
3. La fiebre es frecuente y es funcionalmente idéntica a una neutropenia febril
4. Casi siempre cursan con anemia y trombocitopenia.
5. Pueden cursar con pancitopenia, que fuerza a descartar otras entidades como síndrome mielodisplásico o anemia megaloblástica.

6. La morfología orienta el diagnóstico, pero se requiere del inmunofenotipo para iniciar el tratamiento.
7. Es también esencial descartar el cromosoma Philadelphia tanto en AML como en ALL.
8. La presencia de coagulopatía severa con AML debe hacernos sospechar APL (que no se nos puede pasar).

## **Linfomas**

### ***Consideraciones preliminares***

Entramos ahora, mis queridos alumnos, a una de las áreas más temidas de la medicina: los linfomas. Yo diría que el temor es INFUNDADO para nosotros ya que se basa en que hay MUCHOS tipos de linfomas y eso nos anonada. Digo que es infundado porque el diagnóstico definitivo de cada uno de los linfomas nos lo da la PATOLOGÍA (y otros estudios sobre el espécimen patológico) y esencialmente NUNCA tenemos que tomar decisiones terapéuticas sin el diagnóstico patológico claro. Creo que quien debe sentirse anonadado es el patólogo que tiene que servirnos en bandeja de plata el diagnóstico definitivo para que podamos proceder con el tratamiento. Es por esto que los IS de los linfomas van a ser un poco más generales que los de las leucemias. Pero antes de iniciar, hablemos un poco de los significados de las palabras. Como ustedes ya seguramente infirieron, la palabra leucemia viene de griego *leukos* (blanco) y *hemos* (sangre): sangre blanca, que era lo que se observaba en el pasado con leucocitosis extrema (antes de que el paciente falleciera). La palabra linfoma tiene también un significado basado en el griego en donde el sufijo *oma* se refiere a tumor, y el prefijo *linf* significa del tejido linfoide. Es así como los linfomas son neoplasias de los tejidos linfoides. Pero, esperen un momento, acaso algunas de las leucemias que acabamos de ver no son LINFOIDES? Pues sí, lo son. Entonces, cuál es el CRITERIO DE DEMARCACIÓN que separan las leucemias linfoides de los linfomas?. Y aquí les tengo que explicar que el criterio de demarcación es un tanto arbitrario. Se considera linfoma cuando una célula linfoide forma masas en los ganglios y otras partes del cuerpo; y se considera leucemia cuando esa MISMA célula linfoide infiltra la médula ósea y produce leucocitosis en el hemograma. Qué pasa cuando se producen AMBOS? Habrá quien piense que es una leucemia con fase tumoral, pero la mayoría consideramos que se trata de una forma muy avanzada de linfoma – estadio IV – que ya está en fase leucémica. En cualquier caso, la distinción es semántica porque el significado clínico es el mismo de una forma u otra. Para ilustrar mi punto quiero decirles que el linfoma linfocítico es causado por la misma tipo de célula que da origen a la leucemia linfoide crónica, y que el linfoma linfoblástico es causado por el mismo tipo de célula que causa la leucemia linfoide aguda. De hecho, las estrategias de tratamiento son esencialmente IDÉNTICOS para cada par. Es decir, el tratamiento del CLL es idéntico al del Linfoma linfocítico, y el tratamiento de la LLA es idéntico al del linfoma linfoblástico.

### ***Ser o no ser Hodgkin***

La historia es puerca. En linfomas sí que lo fue. Resulta que el primer linfoma en ser descrito por allá en el siglo XIX **NO** es, y repito, **NO** es el más común. Ese linfoma fue descrito por Thomas **Hodgkin** y tenía como característica que su célula tumoral es muy típica: **es una célula grande, con núcleo grande con dos nucléolos prominentes**. Esa célula se conoce como la célula de **Reed-Sternberg o RS** para nosotros de aquí en adelante (incidentalmente, detrás de la historia de la célula RS hay todo un drama con abuso de poder, sexismo, opresión, etc... que no tengo tiempo de chismosear). Armados con la célula RS y la descripción de Hodgkin se definió como Enfermedad de Hodgkin a todos los linfomas en los que se observaba las células RS. Quedó pues el espinoso punto de cómo llamar a los otros (que constituían el 80% de los linfomas, *mind you*). A estos se les dio el poco creativo nombre de Linfomas No Hodgkin. Cuando ustedes eran unos bebés se logró establecer que la célula RS no es más que la célula tumoral de la Enfermedad Hodgkin y que es un linfocito B. En ese momento se cambió el nombre de Enfermedad de Hodgkin a Linfoma de Hodgkin. Todo esto es muy tedioso, ya lo sé. Pero sin esta explicación la cosa se pone definitivamente HORRIBLE. Las siglas internacionales para el Linfoma de Hodgkin son HD (por Hodgkin's disease) y NHL para el linfoma no Hodgkin.

### **Hacia un illness script de los linfomas**

Como ya mencionamos, los linfomas son tumores malignos del tejido linfoide. El órgano linfoide está distribuido por todo el cuerpo e incluye todos los ganglios linfáticos, el tejido linfoide asociado a las mucosas, el timo y – hasta cierto punto – el hígado, médula ósea y el bazo. Para efectos prácticos, vamos a considerar sólo órgano linfoide los ganglios linfáticos. A los demás los vamos a tratar con deferencia. Dicho de otra manera, si una persona presenta con un linfoma que afecta los ganglios del lado derecho del cuello, sólo está un poco menos enferma que quien presente ganglios linfáticos tumorales en AMBOS lados del cuello, que a su vez sólo está levemente más enferma que quien tenga compromiso ganglionar axilar, y así sucesivamente con mediastino, retroperitoneales, ilíacos, obturatrices, o inguinales. Quien tiene compromiso de TODOS los anteriores tiene tan sólo un estadio III. Quien tiene compromiso de cadenas ganglionares sólo por encima del diafragma tiene estadio II. Quien tiene compromiso ganglionar sólo por debajo del diafragma tiene estadio II. Quien sólo tiene compromiso de un sitio ganglionar, por ejemplo la axila derecha, tiene un estadio I. Esa clasificación por estadio es muy importante en HD, y menos importante en NHL. Y es que en los linfomas de Hodgkin tiende a haber un compromiso de sitios linfoides aledaños, sin grandes saltos. En los linfomas de Hodgkin frecuentemente hay compromiso cervical, axilar y mediastinal. Pero no es común el compromiso cervical e inguinal, sin compromiso intermedio. En el linfoma de Hodgkin es frecuente el compromiso del bazo (de hecho, el IS descrito por Hodgkin era de linfadenopatía, esplenomegalia y muerte). El compromiso del bazo tiene una categoría especial en la estadificación, adicionándole S (por Spleen) al estadio. Por ejemplo, el compromiso infradiafragmático exclusivo con compromiso esplénico se denominaría estadio IIS. Otra consideración importante tiene que ver con que muchos de los linfomas se diagnostican cuando hay mucha enfermedad en el individuo. Con frecuencia esa carga tumoral causa síntomas constitucionales prominentes como:

pérdida de peso (más de 10% en 6 meses o menos, no intencional), sudoración nocturna y fiebre (vespertina, usualmente). La presencia de 2 o más de estos síntomas constitucionales es un indicador de una enfermedad más severa, y se castiga con un B en la estadificación. Por ejemplo, ese mismo paciente con estadío IIS, si tiene síntomas B se caracterizaría como IIBS. Quienes no tienen síntomas B, se les agrega el sufijo A. De igual forma, cuando existe una masa gigante que domina el cuadro hay que modificar la estrategia de tratamiento para consolidarlo allí. Es por eso que se le agrega la palabra BULKY (voluminoso) a la estadificación de los linfomas cuando hay alguna lesión de más de 10 cm de diámetro, o cuando la masa mediastinal ocupa más de 1/3 del diámetro de una radiografía de tórax PA. Finalmente, denominamos estadío IV cuando hay compromiso importante de órganos extralinfoides como la médula ósea, el hígado, pulmón, cerebro, hueso, etc. La clasificación por etapas que acabo de explicar es la creada hace muchos años en Ann-Arbor, y es fundamental para el diseño del tratamiento de la enfermedad.

### **Historia natural de los linfomas**

Desde hace mucho tiempo se sabe que los diferentes tipos de linfomas tienen historias naturales muy distintas, que van desde una enfermedad indolente que se demora décadas en causar la muerte, en un extremo. En el otro extremo están los linfomas muy agresivos que se duplican en 24 horas y matan al paciente en un fin de semana. Por allá en los 80's se trató de incorporar este concepto en la clasificación de los linfomas con lo que en ese entonces se denominó la Working-Formulation. Según la WF los linfomas no Hodgkin se clasificaban en de BAJO GRADO, GRADO INTERMEDIO (o agresivos), y de ALTO GRADO (o muy agresivos). La paradoja era que los linfomas de bajo grado exhibían una supervivencia prolongada, pero no eran curables. En tanto que los linfomas agresivos y muy agresivos eran altísimamente letales sin tratamiento pero eran en los que se obtenía cura con quimioterapia. Si bien, el linfoma de Hodgkin no fue incluido en la WF (en ese entonces no se sabía si la enfermedad de Hodgkin era realmente un linfoma), se podría incluir sin problemas en el grupo de linfomas de grado intermedio (agresivo), letal sin tratamiento pero altamente curable con tratamiento. Los linfomas de alto grado (los muy agresivos) tenían una propensión a invadir santuarios como testículo y el sistema nervioso central que no eran frecuentemente comprometidos por otros linfomas. Como modelo conceptual el WF era muy agradable. El problema es que es INSUFICIENTE. Existen muchos linfomas que no se acomodan a la WF. El caso más clásico es el linfoma del manto que tiene todos los elementos de incurabilidad de los linfomas indolentes, con toda la mortalidad de un linfoma agresivo.

### **Tratamiento de los linfomas**

Y ustedes se preguntan, por qué hablo de tratamiento antes de hablar de las diferentes nosologías (algo que podemos solucionar con un pequeño Copy & Paste)? Elijo darlos los elementos esenciales de tratamiento aquí porque son relativamente simples, y serán ratificados en la descripción de los linfomas.

#### ***Tratamiento de linfomas indolentes, no activos***

En general, los linfomas indolentes no se curan con el tratamiento. El tratamiento tiene por lo tanto un fin paliativo. Como pueden permanecer silenciosos por años, se recomienda iniciar tratamiento cuando el o la paciente lo necesita por alguna razón: enfermedad sintomática, inminencia de complicación por masa, anemia por tumor, trombocitopenia por tumor, complicaciones inmunológicas. La mayoría de estos linfomas son de linfocitos B que exhiben CD20 en la membrana celular. El tratamiento incluye quimioterapia combinado con Rituximab (un anticuerpo anti CD20) por unos 8 meses, seguido por mantenimiento con Rituximab cada 2-3 meses por 2 años.

### ***Tratamiento de linfomas agresivos***

En este grupo de linfomas el tratamiento debe ser instaurado inmediatamente se establece el diagnóstico pues el pronóstico varía sustancialmente cuando la enfermedad está muy avanzada. En general, se tratan con quimioterapia por 3-4 meses, y se evalúa la respuesta. Si hay desaparición de la enfermedad se tratan con otros 2 meses de quimioterapia. Si hay disminución de la enfermedad pero no hay desaparición de la enfermedad luego de los 3-4 meses iniciales, se administran otros 2 meses de quimioterapia. Si hay desaparición de la enfermedad luego de estos 5-6 meses de tratamiento, se consolida con otros 2 meses. En caso de que no una disminución sustancial de la enfermedad con el tratamiento inicial de 3-4 meses, o que no haya desaparición completa de la enfermedad a los 5-6 meses, se debe considerar quimioterapia de rescate con otros agentes, seguido por quimioterapia de altas dosis con rescate de células madres hematopoyéticas (trasplante de médula ósea autólogo). Cuando hay enfermedad voluminosa, se debe consolidar con radioterapia en los sitios donde estaba al terminar con el tratamiento con quimioterapia. Si la neoplasia es CD20+ (excepto en linfomas de Hodgkin), se le adiciona Rituximab al esquema de quimioterapia. La evaluación final de la respuesta se establece 6-8 semanas después de terminado el tratamiento con un PET-CT. Si este es positivo, se debe considerar el inicio de quimioterapia de rescate, seguido por autotrasplante de médula ósea. Los esquemas de quimioterapia más utilizados son CHOP (Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina y Prednisona) para linfomas no Hodgkin, y ABVD (Doxorubicina, Bleomicina, Vinblastina y Dacarbazina) para los linfomas de Hodgkin.

### ***Tratamiento para linfomas muy agresivos***

Estas neoplasias se tratan con esquemas de quimioterapia intensiva similares a los utilizados en leucemia linfocítica aguda. Es importante administrar tratamiento profiláctico al sistema nervioso central pues este es el sitio de recaída frecuente en estos pacientes. El esquema que yo utilizo es HiperCVAD alternando con Alta dosis de metotrexate / Citarabina. Si la neoplasia es CD20 positiva, como ocurre con los linfomas tipo Burkitt, se debe administrar Rituximab junto con la quimioterapia. Si la neoplasia es Ph+ (ver arriba), debe recibir también terapia con inhibidores de tirosina kinasa como imatinib, junto con la quimioterapia. Después de la inducción con 8 ciclos de quimioterapia (que dura entre 5 y 8 meses, usualmente), se procede a quimioterapia de mantenimiento mensual por 2-3 años. No se debe infravalorar la importancia de la terapia anti-retroviral en los pacientes VIH+. Yo también consolido

con radioterapia los sitios voluminosos, pero esto está menos bien establecido en este tipo de linfomas.

### ***Tratamiento del linfoma del manto***

Acabamos de ver cómo el linfoma del manto es el niño malo de la hemato-oncología. Su tratamiento depende mucho de quién lo sufre. Se trata como un linfoma indolente con quimioterapia + Rituximab (el linfoma del manto es CD20+) por 6-8 meses, seguido por mantenimiento con Rituximab si es una persona mayor (65-70 años) que no puede tolerar los rigores de un tratamiento como el HiperCVAD con Rituximab, seguido por autotrasplante, que sería el esquema favorito.

### **Tipos comunes de linfomas**

Cada célula linfoide puede dar origen a uno o varios tipos de linfoma. Por ejemplo, los precursores linfoides B pueden dar origen a linfomas (o leucemias) linfoblásticas B. Los precursores linfoides T pueden, a su vez, dar origen a linfomas (o leucemias) de células T. Las células del centro germinal pueden dar origen a linfomas difusos de células grandes, linfoma folicular, entre otros. Hay linfomas No Hodgkin de células T Alk+ o Alk-. Los linfomas cutáneos pueden ser de células T o B. Los linfomas linfocíticos pueden exhibir hipermutación del gen de la inmunoglobulina pesada, o no. Cada uno de estas variedades tienen implicaciones pronóstica y terapéuticas. Es más, linfomas de idéntica apariencia pueden tener biología totalmente distinta, como por ejemplo algunos linfomas que parecen linfocíticos son en realidad linfomas del manto que tienen translocación del cromosoma 11;14 que activa constitutivamente el gen de ciclina D1 y le confiere un pronóstico muy grave. Espero haberlos confundido lo suficiente con este párrafo, esa era la idea. La idea es que hay MUCHÍSIMOS tipos de linfoma, lo que nos lanzaría a dedicarnos los siguientes 6 meses a su estudio detallado. Otra alternativa es elegir los más comunes, y olvidarnos del resto por ahora (o esperar que el hematopatólogo nos fuerce a recordarlos). Como siempre he creído que lo mejor es ser enemigo de lo bueno, vamos a adoptar esta estrategia facilista (*not quite!*).

En orden de frecuencia los linfomas más comunes (en mi práctica) son: Difuso de células grandes fenotipo B (DLBCL), Linfoma folicular (FL), Linfoma Linfocítico, Linfoma de Hodgkin (HD), Linfoma de Burkitt (BL), otros linfomas linfoblásticos, linfoma tipo MALT, linfoma primario del sistema nervioso central y linfoma del manto.

Voy a concentrarme en el linfoma difuso de células grandes fenotipo B, seguido por el linfoma de Hodgkin que se parecen bastante. Luego voy a hablar del linfoma de Burkitt que es un problema particularmente importante entre nosotros pues hay alta coexistencia de esta neoplasia con la infección por VIH (también es frecuente el DLBCL, HD y el linfoma primario del SNC en pacientes con infección por VIH). Además, la separación entre BL y el DLBCL es esencial pues el tratamiento es muy distinto, con impacto grande en el pronóstico si se instaura el tratamiento inapropiado. Posteriormente, voy a hablar unas cuantas palabras sobre linfoma folicular y linfoma del manto. Dejaré otras nosologías para otros cursos.

### **Linfoma difuso de células grandes (DLBCL)**

Es posiblemente el linfoma más común. Ocurre en adolescentes y adultos, pero es más común en mayores de 55 años de edad. Es relativamente frecuente en pacientes con infección por VIH. Tiene una instauración subaguda de semanas (o pocos meses). Se caracteriza por adenopatías en uno o varios grupos ganglionares. La presencia de neoplasia en la amígdala, estómago, ileon y sistema nervioso central es más común que en la enfermedad de Hodgkin. Un patrón de adenopatías que afectan regiones ganglionares no contiguas es más común en linfoma difuso de células grandes que en enfermedad de Hodgkin. Puede haber síntomas B, y enfermedad voluminosa. El diagnóstico se establece por patología en la que se observa una proliferación neoplásica difusa (sin formación de folículos) de células grandes que se identifican como de estirpe B por la presencia de CD20+. Como en otros linfomas. El diagnóstico de DLBCL debe iniciar un proceso de estadificación con TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis; aspirado y biopsia de médula ósea, medición de la LDH (para valoración pronóstica), VIH, ecocardiografía (pues la doxorubicina que es necesaria para el tratamiento es cardiotóxica).

### **Linfoma de Hodgkin (HD)**

Casi tan común como el DLBCL. Tiene una presentación bimodal con alta frecuencia en la adolescencia y con un nuevo pico de alta frecuencia en mayores de 55 años. Tiene una instauración clínica subaguda/crónica de semanas a meses. Se caracteriza por el compromiso de uno o más grupos ganglionares que tiende a seguir un patrón de diseminación a grupos ganglionares contiguos. No afecta el círculo de Waldeyer, no afecta el sistema nervioso central, y no ocurre en órganos gastrointestinales con frecuencia apreciable. El compromiso esplénico es común, así como lo es la presencia de síntomas B. El compromiso voluminoso mediastinal, cervical o axilar es frecuente (particularmente en adolescentes con la variedad de esclerosis nodular). El diagnóstico de HD se basa en la demostración de las células tumorales RS que usualmente están rodeadas de muchas células estromales reactivas no neoplásicas. Las células RS son CD30+ y CD15+, en su gran mayoría. Pueden ser CD20+ (sin implicaciones para el tratamiento pues no se recomienda Rituximab). El diagnóstico de HD debe iniciar un proceso de estadificación con TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis; aspirado y biopsia de médula ósea, un hemograma con recuento de neutrófilos y linfocitos (para valoración pronóstica), albúmina (para valoración pronóstica), VIH (es menos común que haya la coexistencia de VIH y HD, pero se observa ocasionalmente), ecocardiografía (pues la doxorubicina que es necesaria para el tratamiento es cardiotóxica).

### **Linfoma de Burkitt (BL)**

Si bien no es tan común como el DLBCL, el BL puede confundirse con este. Es común en adolescentes y adultos jóvenes. Es extraordinariamente común en pacientes con infección por VIH. Tiene una instauración aguda / subaguda (días a semanas), con crecimiento ganglionar localizado pero de una velocidad de progresión alarmante, con compromiso del cervical o de región retroperitoneal. El compromiso extranodal puede dominar el curso de la enfermedad con compromiso del sistema nervioso central como sitio frecuente de afectación. La patología muestra un compromiso difuso de

células linfoides, con una altísima tasa de mitosis y muerte celular por necrosis que le da la apariencia de cielo estrellado. También entra en el síndrome de las neoplasias de células pequeñas y azules. El inmunofenotipo puede mostrar características parecidas al DLBCL (no voy a entrar en detalles pues es innecesariamente técnico para lo que necesitamos en este documento), incluido que son CD20+. Se debe proceder los estudios de extensión, LDH, ecocardiografía, VIH; así como el inicio rápido de tratamiento pues es una enfermedad que puede tener un curso fulminante.

Ustedes se preguntarán por qué el BL está en el diagnóstico diferencial del Linfoma difuso de células GRANDES y en el de neoplasia de células PEQUEÑAS y azules, a la vez. Pueden exigir que se les aclare si las células del BL son pequeñas o grandes, de una vez por todas! Se puede responder como lo hizo un economista famoso cuando se le preguntó cómo estaba su esposa? A lo que él respondió, comparada con QUIÉN? Resulta que los linfocitos del BL son mucho más pequeños que las células tumorales de otras neoplasias, particularmente los carcinomas; pero pueden ser de un tamaño un poco mayor que el de los linfocitos normales. Ven?

El BL se asocia a una translocación que unen al oncogen Myc con alguno de los genes de inmunoglobulina que está constitutivamente activados en los linfocitos B. El más común es t(8;14). El Myc es un factor de transcripción que causa proliferación celular actuando sobre más de 1000 genes diana en el DNA.

### **Linfoma folicular (FL)**

Es casi tan común como el DLBCL o el HD. Es una enfermedad que puede ocurrir en cualquier momento desde la adolescencia. Sin embargo, tiende a ser una enfermedad de adultos. Su curso es típicamente indolente, de varios meses, con la instauración de una (o más) adenopatías de crecimiento progresivo (o con episodios de relativa remisión, con exacerbación). Los síntomas B son raros, excepto en las variedades más agresivas (denominados linfomas foliculares grado III que se tratan exactamente igual a los DLBCL, con idénticos resultados clínicos). El diagnóstico se confirma con una biopsia resectiva que muestra que el ganglio está remplazado por células neoplásicas que adoptan una disposición arquitectural que se parece en algo a los folículos linfoides. El porcentaje de células grandes encontrado en la biopsia sirve para subclasificarlo en Grado I, II o III. Como ya vimos, los grado III se manejan como DLBCL, y los demás se manejan como linfomas indolentes (ver arriba). Todos estos linfomas son CD20+, pero en Colombia no le autorizan el tratamiento con Rituximab si no hay una prueba de inmunohistoquímica que lo ratifique. Los linfomas foliculares se caracterizan por translocaciones que unen el gen bcl2 a alguno de los genes de la inmunoglobulina. El más común es t(14;18). La sobre-expresión de bcl2 que es una molécula antiapoptótica es fundamental para la fisiopatología de la enfermedad que consiste en la acumulación de células tumorales que NO entran en apoptosis.

### **Linfoma del manto (MCL)**

Tan exhausto/a como yo? Ya casi terminamos. El linfoma del manto es una enfermedad que desafía las clasificaciones. Por un lado, a menudo se parece al linfoma linfocítico (que la versión linfoma de la leucemia linfoide crónica) con la presencia de marcadores B como CD20+, así como el marcador aberrante de células T que

caracteriza esta neoplasia la CLL y el linfoma linfocítico, el CD5. Por otro lado, su inmunofenotipo muestra que la célula de origen es homóloga a la que se ubica en la región del manto de los ganglios linfáticos. Finalmente, la refractariedad al tratamiento o la recaída temprana con la muerte son muy comunes. Es una enfermedad de pacientes adultos (mayores de 40 años, con predominio de los mayores de 60 años), no tiene factores de riesgo discernibles. Su curso puede ser muy variable, pero tiende a ser crónico (meses) con adenopatías en uno o más sitios ganglionares, con disposición discontinua. Puede tener compromiso de médula ósea, y dar origen a una leucemia del manto. No tiende a afectar el sistema nervioso central, ni el círculo de Waldeyer. El diagnóstico se establece por biopsia que muestra el inmunofenotipo característico, así como la sobre-expresión de Ciclina D1. El linfoma del manto se caracteriza por la translocación 11;14 que yuxtapone el oncogén Ciclina D1 con el gen de la cadena pesada de inmunoglobulina que está constitutivamente activado en linfocitos B. El tratamiento en pacientes jóvenes que lo pueden tolerar es la combinación de Rituximab + HiperCVAD por 8 ciclos (5-8 meses), seguido por consolidación con quimioterapia de altas dosis con rescate de células madres hematopoyéticas. En pacientes que no pueden tolerar este tratamiento, se recomienda CHOP + Rituximab por 8 ciclos, seguido por mantenimiento con Rituximab por 2-3 años.

### **Diagnóstico diferencial de linfomas**

Ya vimos mucho sobre linfomas. Vimos que hay varios tipos. Tratamos de comparar y contrastar diferentes tipos de linfomas, entre sí. Pero, CUÁNDO debemos sospechar que es un linfoma? Qué otras nosologías nos pueden dar origen a la duda diagnóstica?

Muchos son los diagnósticos diferenciales de linfomas. Pero hay 4 que son recurrentes en mi práctica diaria: Mononucleosis infecciosa, otras linfadenopatías infecciosas como CMV, Toxoplasmosis, VIH; pseudolinfoma (síndrome de Castleman, síndrome hemofagocítico, Kikuchi, Mikulicz, etc) y linfadenopatía reactiva. No siempre es fácil establecer el diagnóstico diferencial, al principio. Mi enfoque es que si un linfadenopatía dura menos de 6 semanas, no amerita investigación patológica – a menos que su crecimiento sea tan sustancial que no permita inferir su regresión en las semanas que sigue como ocurre como BL). Usualmente le ordeno tests para descartar EBV, CMV, Toxoplasmosis, HCV (IgM, *please!*), o VIH (en circunstancias apropiadas). En caso de EBV, CMV, y Toxoplasmosis el tratamiento es un palmadita en la espalda con o sin acetaminofén. Maniobras apropiadas se requieren si es HCV o VIH, que se salen de mi ámbito. Si la adenopatía persiste por 6 semanas, y no se logra establecer ninguna de estos procesos infecciosos, se recomienda hacer una biopsia resectiva del ganglio más grande, y el menos inguinal posible (obviamente, si el único ganglio grande es inguinal, toca diagnosticar el linfogranuloma por biopsia!). Los pseudolinfomas y las linfadenopatías reactivas pueden tendernos a trampas que nos fuerzan a realizar más de una biopsia en algunos pacientes infortunados. El peligro de realizar varias biopsias es menor que el peligro de NO diagnosticar el linfoma. Los BACAF no nos ayudan pues no nos muestran la arquitectura ganglionar que es necesaria (espero que eso sea claro ya para todos) para el diagnóstico apropiado de linfoma.

### **Mieloma múltiple (MM)**

Finalizamos este *Tour de Force* con el mieloma múltiple. Desde la perspectiva de su frecuencia el MM es bastante frecuente pues constituye el 1% de los cánceres, en la población general. El mieloma es una neoplasia de células plasmáticas que tiene varias características clínicas interesantes. No ocurre en niños. Es una enfermedad de adultos. Puede ocurrir en gente tan joven como 30 años, pero la mayoría de los pacientes tienen más de 65 años al diagnosticarse. Tiene un curso indolente, crónico, de meses. Se caracteriza por un compromiso óseo MUY prominente. De hecho, en el diagnóstico diferencial de fracturas patológicas se debe incluir siempre el mieloma múltiple (junto con la osteoporosis), así como el cáncer de próstata. Además del compromiso óseo el mieloma múltiple se caracteriza por lesión de órgano blanco que se resumen por el acrónimo CRAB: hiperCalcemia, disfunción Renal, Anemia y la enfermedad ósea (Bone, en inglés). La inmensa mayoría de los MM son secretores, lo que significa que producen inmunoglobulinas (todas del mismo tipo, pues es una enfermedad clonal como todos los cánceres). La producción de inmunoglobulina por las células del mieloma se puede explotar realizando una electroforesis e inmunolectroforesis de proteínas de plasma y orina. Allí se observa el característico pico monoclonal M. El diagnóstico de mieloma múltiple depende de la demostración de infiltración plasmocítica de la médula ósea (o de un tumor extramedular), con la presencia de evidencia de lesión en órgano blanco (CRAB). El diagnóstico diferencial puede incluir carcinoma de próstata en hombres, osteoporosis (en hombres o mujeres) y el MGUS (monoclona gammopathy de significancia incierta). Dejo a ustedes como tarea la realización de IS del mieloma y como se contrasta y compara con sus diagnósticos diferenciales.

No quiero dejar de expresar mi agradecimiento al grupo de estudiantes de medicina que me acompañó este año 2013 durante el curso. Aprendí muchísimo, y disfruté más.

Versión 1.0 – Finalizado 31.03.2013 (no revisión).