

Linfoma no Hodgkin en pacientes con SIDA: una reflexión necesaria

[Eduardo Cofiño González,1](#) [Juan Francisco Bandera Tirado,2](#) [Denis Berdasquera Corcho3](#) y [Francisco Rodríguez Delgado4](#)

Resumen

El linfoma no Hodgkin constituye una de las 3 afecciones malignas marcadoras de SIDA reconocidas actualmente. Tanto en Cuba, como en el resto del mundo, en la última década se ha observado su incremento en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Por las razones anteriormente planteadas, se realizó una revisión bibliográfica actualizada del tema en revistas de alto impacto internacional, para describir los principales elementos de esta enfermedad (clasificación, epidemiología, evolución y tratamiento) y brindar, de esta forma, una guía para el trabajo de los profesionales de la atención primaria en el seguimiento de estos pacientes en la comunidad.

Palabras clave: Linfoma no Hodgkin, VIH/SIDA.

Introducción

Hoy en día, es un hecho bien conocido que las personas infectadas por el virus del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) tienen un riesgo mayor de desarrollar diferentes neoplasias. De hecho, existen 3 condiciones malignas que en la actualidad son consideradas como definitorias del SIDA, ellas son: el sarcoma de Kaposi, el linfoma no Hodgkin (LNH) y el cáncer cérvico uterino. No obstante, existen otras neoplasias, que a pesar de no conferir el estatus de SIDA, se observan frecuentemente en estos pacientes, entre las cuales se destacan el angiosarcoma, el linfoma de Hodgkin y el mieloma múltiple.^{1,2}

Durante las décadas de los años 70 y 80, se observó a nivel mundial un incremento casi del 50 % en la incidencia del LNH, principalmente aquellos de alto grado de malignidad y que afectaban primariamente el sistema nervioso central.³

Desarrollo

El LNH y el VIH/SIDA

El riesgo de desarrollar un LNH en pacientes SIDA, depende del grado y la duración de la inmunosupresión. La posibilidad de ocurrencia de LNH a 2 años de diagnóstico de SIDA vs 3 años, es de 8 % contra 29 %. Se ha planteado por algunos investigadores que este riesgo es independiente de la forma de haber adquirido la infección por el virus.²⁻⁶

Clasificación⁷

El LNH es el segundo proceso maligno más frecuentemente asociado al VIH. Presenta diferentes estadios válidos para su clasificación (anexo), clasificación que se subclasifica a su vez en A y B: la designación A para aquellos pacientes sin síntomas generalizados bien definidos; y la designación B para aquellos pacientes con síntomas generalizados bien definidos, con fiebre inexplicable mayor de 38°C, sudoraciones nocturnas que empapan, así como pérdida inexplicable de más del 10 % del peso corporal en los 6 meses anteriores al diagnóstico del LNH.

Existe además una designación E, que se emplea cuando las malignidades linfoides extra ganglionares surgen en los tejidos que se encuentran lejos de los agregados linfáticos principales, con signo positivo si se presenta prueba patológica de afección de 1 o más sitios extralinfáticos, y se resume en:

Sitios	Localización
N	Ganglios
S	Bazo
H	Hígado
P	Pleura
L	Pulmón
O	Hueso
M	Medula ósea
D	Piel

Epidemiología del LNH

El LNH es 2 veces más frecuente en hombres que en mujeres, y el riesgo de padecerlo en personas con SIDA se ha incrementado entre 200 y 600 veces respecto a la población general durante los últimos años.^{1,6,7}

El 95 % de los LNH son de extirpe celular B, y entre el 70 y 90 % tienen alto grado de malignidad. Dos tercios de ellos son difusos de células grandes, y el tercio restante son linfomas de Burkitt. Algunos de ellos son casi exclusivos de los pacientes con SIDA, como el linfoma de cavidades, el linfoma cerebral primario y el linfoma inmunoblástico de la cavidad oral. Según reportes y estimaciones de la OMS y OPS, por lo general estos linfomas son muy agresivos y presentan un mal pronóstico.^{1,3} Esta neoplasia no está restringida a ningún tipo específico de riesgo, y durante los últimos años el número de casos está creciendo con la epidemia del SIDA.^{1,3}

Aun cuando se ignora la patogenia del LNH asociado al VIH, se conocen actualmente algunas características biológicas del tumor.^{4,5} Se sabe que cuando se presenta en pacientes con SIDA lo hace como neoplasia de los linfocitos B,⁶ casi todos los tipos son de células grandes, indiferenciadas o inmunoblásticas, con una presentación clínica y una historia natural que concuerda con su aspecto anatomopatológico altamente maligno.⁷

El LNH asociado con el VIH puede presentarse en sitios únicos o múltiples, y las principales dificultades desde el punto de vista clínico están determinadas, en parte, por

las áreas de compromiso, con el ritmo de crecimiento tumoral, y por la presencia o no de infecciones oportunistas pre existentes o subyacentes relacionadas con el VIH. Cuando se localiza en el SNC, se comporta como cualquier otro proceso o masa tumoral intracraneal ocupante, con un diagnóstico difícil debido a otros procesos del SNC que son más comunes en la infección por VIH, en especial, la encefalitis por *Toxoplasma gondii*. Estos pacientes no siempre muestran déficit motor, en ocasiones se presentan neuropatías craneales, cefaleas o convulsiones, y con frecuencia existe cierta combinación de estos trastornos, por lo que el inicio de los síntomas puede ser rápido y la muerte puede ocurrir en un lapso muy corto.⁵

La sintomatología en el paciente con LNH periférico es muy variable, pues puede afectarse cualquier órgano.^{4,6-9} Además de la enfermedad extralinfática común, se puede presentar en lugares poco frecuentes, como el hígado, colédoco, el recto, el tejido muscular estriado, el duodeno y el pulmón.^{6,10-13}

Evolución del LNH en el paciente SIDA

En el paciente con SIDA puede presentarse en cualquier estadio de la enfermedad, pero por lo general aparece cuando este presenta un conteo de células (linfocitos T CD4 en el momento del diagnóstico del LNH) inferior o igual a 200 células/mL.^{3,13}

Se conoce además, que el paciente que presenta LNH tiene una rápida evolución clínica y un mal pronóstico debido a la histología agresiva del tumor. Los marcadores de pronóstico dependen del tipo histológico y estadio en que se encuentra el paciente. Es por esta razón que lo ideal es efectuar el diagnóstico de LNH por el examen histológico del tejido obtenido por biopsia por incisión o escisión, lo que permite una evaluación más precisa del tipo histológico y un comienzo temprano del tratamiento.^{14,15} Existe otro factor importante, y es el hecho de que el linfoma represente la primera enfermedad oportunista inducida por el VIH, ya que estos linfomas tienen una mayor supervivencia, que oscila alrededor de 12 meses o más para los que presentan un diagnóstico inicial de SIDA, y una supervivencia de 3 meses en los pacientes con antecedentes de SIDA y conteos bajos de linfocitos T CD4.⁴⁻⁶

Tratamiento

El tratamiento del LNH en los pacientes con SIDA debe iniciarse tempranamente tratándose de lograr la curación, por lo que al elegir el tratamiento adecuado debe tenerse en cuenta la edad, la existencia de otras afecciones orgánicas (cardíacas, renales, pulmonares y hepáticas), pues otros órganos previamente dañados pueden verse afectados por la acción tóxica de los agentes antitumorales y contribuir al fracaso terapéutico.^{15,16} Deben valorarse, además, otras enfermedades oportunistas asociadas al SIDA que comprometen aún más la inmunidad del paciente.¹⁷

En los últimos años se ha divulgado un sistema de evaluación pronóstico para el LNH de células grandes, conocido como Índice Pronóstico Internacional (IPI). Este índice también se ha utilizado en pacientes con SIDA y linfoma, con una correlación inversa entre el IPI y el recuento de linfocitos T CD4 en sangre periférica, lo que sugiere que el grado de inmunodeficiencia es la circunstancia que más influye sobre la posibilidad de curar en estos pacientes.¹⁸⁻²⁰

De forma general, a las personas con LNH se les ofrecen 2 tipos de tratamientos. La quimioterapia, que consiste en una combinación de fármacos que destruyen células malignas; y el tratamiento con radiación, en el que se emplean rayos X modificados para eliminar células malignas y reducir el tamaño del tumor. La combinación de la radiación y la quimioterapia constituyen el tratamiento empleado con mayor frecuencia, y se ajusta a las necesidades individuales del paciente.²⁰

El tema de la quimioterapia óptima para el LNH asociado al SIDA ha sido muy controvertido mundialmente. El régimen llamado CHOP (incluye ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) ha sido propuesto como el estándar para el tratamiento del LNH asociado al SIDA.^{16,21-29}

Durante la XXXVII Conferencia Internacional sobre Compuestos Antimicrobiales y Quimioterapia desarrollada en Toronto, Canadá, en 1997, se presentaron elementos que demostraron reducciones generales en la incidencia de muchas enfermedades oportunistas y cáncer entre pacientes franceses que tomaban terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), en comparación con años anteriores.^{29,30} Durante el debate en esta conferencia se señaló que el mejor tratamiento quimioterapéutico para el LNH asociado al SIDA, es el tratamiento antitumoral asociado al tratamiento antirretroviral eficaz, que tiene un efecto importante sobre la supervivencia de estos pacientes.²⁶⁻²⁸

El tratamiento con quimioterapia y con radiaciones destruye cantidades de células inmunitarias, lo que contribuye aún más a la inmunodeficiencia de los pacientes, pero el fenómeno de la neutropenia (que es un hecho frecuente en los pacientes tratados con quimioterapia) puede prevenirse antes de iniciar la quimioterapia y/o radiación mediante el empleo del factor estimulante de colonias de granulocitos.³¹⁻³³

Al terminar la quimioterapia y/o radiación, el trasplante de médula ósea auto clonada (médula aislada del mismo paciente antes del régimen quimioterapéutico) es recomendada y necesario para restaurar el sistema inmunitario. Este tipo de trasplante es más común en caso de personas VIH negativas, en las que el 75 % tienen LNH localizado de bajo grado, con tasas de supervivencias prolongadas (como mínimo 5 años). Entre el 40 y el 50 % de aquellos casos más severos viven como promedio 2 años.

Consideraciones finales

Durante los últimos años el número de pacientes VIH/SIDA ha ido en aumento a nivel mundial, observándose, por tanto, un incremento en la incidencia de enfermedades oportunistas marcadoras, y dentro de ellas, el linfoma no Hodgkin. Aunque en ocasiones la atención médica, el seguimiento y tratamiento de estos pacientes en Cuba se encuentra centralizado en el Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri” por contar este centro con los recursos necesarios para ello, resulta de interés que el médico de la atención primaria conozca los elementos básicos para su diagnóstico y el seguimiento de estos pacientes a nivel comunitario, lo que sin dudas mejoraría ostensiblemente su calidad de vida.

Summary

Non-Hodgkin lymphoma in AIDS patients: a necessary reflection

Non-Hodking lymphoma is one of the three malignant affections that are markers of AIDS at present. In Cuba, as in the rest of the world, it has been observed its increase among HIV-infected patients during the last decade. For the above reasons, a bibliographic updated review of the topic was made in journals of high international impact to describe the main elements of this disease (classification, epidemiology, evolution and treatment), and to provide a guide for the work of the primary health care professionals in the follow-up of these patients in the community.

Key words: Non-Hodking lymphoma, HIV/AIDS.

Anexo

Clasificación del LNH

Estadio I	En el LNH estadio I existe cuando hay afección de una sola región de ganglios linfáticos (I) o afección localizada de un solo órgano o sitio extralinfático (I E).
Estadio II	En el LNH estadio II existe afección de 2 o más regiones de ganglios linfáticos del mismo lado del diafragma (II), o afección localizada de un solo órgano o sitio extralinfático relacionado y sus ganglios linfáticos regionales, con complicación de otras regiones de ganglios linfáticos al mismo lado del diafragma o sin ella (II E).
Estadio III	En el LNH estadio III existe afección de las regiones de ganglios linfáticos a ambos lados del diafragma (III), que también puede estar acompañada por afección localizada de un órgano o sitio extralinfático (III E), afección del bazo (III S) o de ambos (III S+E).
Estadio IV	En el LNH estadio IV existe afección diseminada (multifocal) de 1 o más órganos extralinfáticos, con afección asociada de ganglios linfáticos o sin ellas, o afección aislada de órgano extralinfático con afección ganglionar distante (no regional).

Referencias bibliográficas

1. Fisher S, Fisher R. The epidemiology of non Hodgkin's lymphoma. *Oncogene*. 2004;23(38):6524-34.
2. Segura Huerta A. Non Hodgkin lymphomas with systemic presentation in patients with HIV infection. Clinical and prognostic factors in a series evaluated before the introduction of the highly active antiretroviral therapy. *Rev Clin Esp*. 2004;20(6):303-7.
3. Nevell M. Human immunodeficiency virus related primary central nervous system lymphoma: factor influencing survival in 111 patients. *Cancer*. 2004;100(12):2627-36.
4. Santos ES, Raez E, Whitcomd C, Byrne GE. The utility of a bone marrow biopsy in diagnosing the source of unknown origin in patients with AIDS. *Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;37(5):1599-603.

5. Richard AM. Non Hodgkin's lymphoma and AIDS. *Brit J Haematology*. 2001;112:863.
6. Bonnet F. Malignancy related causes of death in human immunodeficiency virus infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Cancer*. 2004;101(2):317-24.
7. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC; 2001.
8. Kaplan LD. AIDS associated Lymphomas. *Infect Dis North Am*. 1988;2:525-32.
9. Knowles DM, Chamulak GA, Subar M. Lymphoid neoplasia associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med*. 1988;108:744-53.
10. Doweiko J, Dezube BJ, Pantanowitz L. Unusual sites of Hodgkin's lymphoma: CASE 1. HIV associated Hodgkin's lymphoma of the stomach. *J Clin Oncol*. 2004;22(20):4227-8.
11. Andreisek G, Jacky E, Weishaupt D. Rectal manifestation of B cell non Hodgkin's lymphoma. A rare cause of anorectal pain. *Rofo*. 2004;176(9):1329-31.
12. Einstein MH, Kadish AS. Anogenital Neoplasia in AIDS. *Curr Opin Oncol*. 2004;16(5):455-62.
13. Walter T, Beziat C, Mialhes P, Scalone O, Lebouche B, Trepo C. Primary non Hodgkin lymphoma of the liver in HIV infected patient: case report. *Rev Med*. 2004;25(8):596-600.
14. Dolcetti R, Boiocchi M, G loghini A. Pathogenetic and histogenetic features of HIV associated Hodgkin disease. *European J of Cancer*. 2001;37(10):1276-87.
15. Levine AM, Sullivan Halley J, Pike MC. Human immunodeficiency virus related lymphoma: prognostic factors predictive of survival. *Cancer*. 1991;68(11):2466-72.
16. Navarro JT, Ribera JM, Oriol A. The best prognostic factor survival in patients with AIDS related non Hodgkin's lymphoma treated with CHOP. A multivariate study of 46 patients. *Haematological*. 1998;83(6):508-13.
17. Soler M, Sanjose S, Ribera JM, Dalmaso L, Casanovas J. Epidemiology of AIDS associated malignances. *AIDS Rev*. 2001;5:44-51.
18. Grulich AE, Wan X, Law MG. B cell stimulation and prolonged immune deficiency are risk factors for non Hodgkin's lymphoma in people with AIDS. *AIDS*. 2000;2:133-40.
19. Frisch M, Biggar RJ, Engels EA. Association of cancer with AIDS related immunosuppression in adults. *JAMA*. 2001;13:1736-45.
20. Baumgartner JE, Rachlin JR, Beckstead JH. Primary central nervous system lymphomas: natural history and response to radiation therapy in 55 patients with acquired immunodeficiency syndrome. *J Neurosurgery*. 1990;73(2):206-11.
21. Levine AM, Tulpule A, Espina B. Liposome encapsulated doxorubicin in combination with standard agents (cyclophosphamide, vincristine, prednisone) in patients with newly diagnosed AIDS related non Hodgkin's lymphoma: results of therapy and correlates of response. *J. Clin Oncol*. 2004;22:2662-70.
22. Bove F, Gabarre J, Gisselbrecht C. CHOP chemotherapy plus rituximab in HIV patients with high grade lymphoma results of an ANRS trial. *Blood*. 2002;100:470.
23. Kaplan LD, Scadden DT. No benefit from rituximab in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab for patients with HIV associated non

- Hodgkin's lymphoma: AIDS malignancies consortium study 010. Proc Am Soc Clin Oncol. 2003;22:564.
24. Santos ES, Raez LE, Eckardt P, Decesare T, Whitcomb CC, Byrne GE, et al. The utility of a bone marrow biopsy in diagnosing the source of fever of unknown origin in patients with AIDS. J Acquir Immune Defic Syndr. 2004;37(5):1599-603.
 25. Spina M, Gabarre J, Rossi G. Stanford regimen and concomitant HAART in 59 patients with Hodgkin disease and VIH infection. Blood. 2002;100:1984-8.
 26. Christian H, Eva W, Gerd F, Thomas B, Albrecht S. Response to highly active antiretroviral therapy strongly predicts outcome in patients with AIDS related lymphoma. AIDS. 2003;17:1521-9.
 27. Lim ST, Karim R, Nathwani BN. AIDS related Burkitt lymphoma versus diffuse large cell lymphoma in the pre highly active antiretroviral therapy (HAART) and HAART: Significant differences in survival with standard chemotherapy. J Clin Oncol. 2005;9.
 28. Michellet C. Opportunistic infection occurred under protease inhibitors in HIV patients. 37 Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto: Canadá, September 28-October 1, 1997. Abstract I-29.
 29. International Collaboration on HIV and Cancer. Highly active antiretroviral therapy and incidence of cancer in human immunodeficiency virus infected adults. Journal of the National Cancer Institute. 2000;92(22):1823-30.
 30. Straus DJ, Huang J, Testa MA. Prognostic factors in the treatment of human immunodeficiency virus associated non Hodgkin's lymphoma: analysis of AIDS Clin protocol 142 low dose versus standard dose m-BACOD plus granulocyte-macrophage colony stimulating factor. National institute of Allergy and Infectious Diseases. J Clin Oncology. 1998;16(11):3601-6.
 31. Miralles P, Rubio C, Bernguer J, Ribera JM, Calvo F. Recomendaciones de GESIDA-PETHEMA sobre el diagnóstico y tratamiento de los linfomas en pacientes infectados por el VIH. Med Clin (Barc). 2002;118(6):225-36.
 32. Kaplan LD, Kahn JO, Crowe S. Clinical and virologic effects of recombinant human granulocyte macrophage colony stimulating factor in patients receiving chemotherapy for human immunodeficiency virus associated non Hodgkin's lymphoma: results of a randomized trial. Journal of Clinical Oncology. 1991;9(6):929-40.
 33. Molina A, Krishna AY, Nademanee A. High dose therapy and autologous stem cell transplantation for human immunodeficiency virus associated non Hodgkin's lymphoma in the era of highly active antiretroviral therapy. Cancer. 2000;89(3):680-9.

Recibido: 5 de julio de 2007. Aprobado: 25 de julio de 2007.

Dr. *Eduardo Cofiño González*. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí". Apartado Postal 601, Marianao 13, Ciudad de La Habana, Cuba.

[1Especialista de I Grado en Medicina Interna. Máster en Infectología y Enfermedades Tropicales.](#)

[2Especialista de II Grado en Microbiología. Máster en Infectología. Profesor Auxiliar. Investigador Agregado del Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí".](#)

[3Especialista de II Grado en Higiene y Epidemiología. Máster en Enfermedades Infecciosas. Profesor Auxiliar. Investigador Agregado del Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí".](#)

4Especialista de II Grado Medicina Interna. Máster en Infectología. Asistente. Aspirante a Investigador del Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri”.