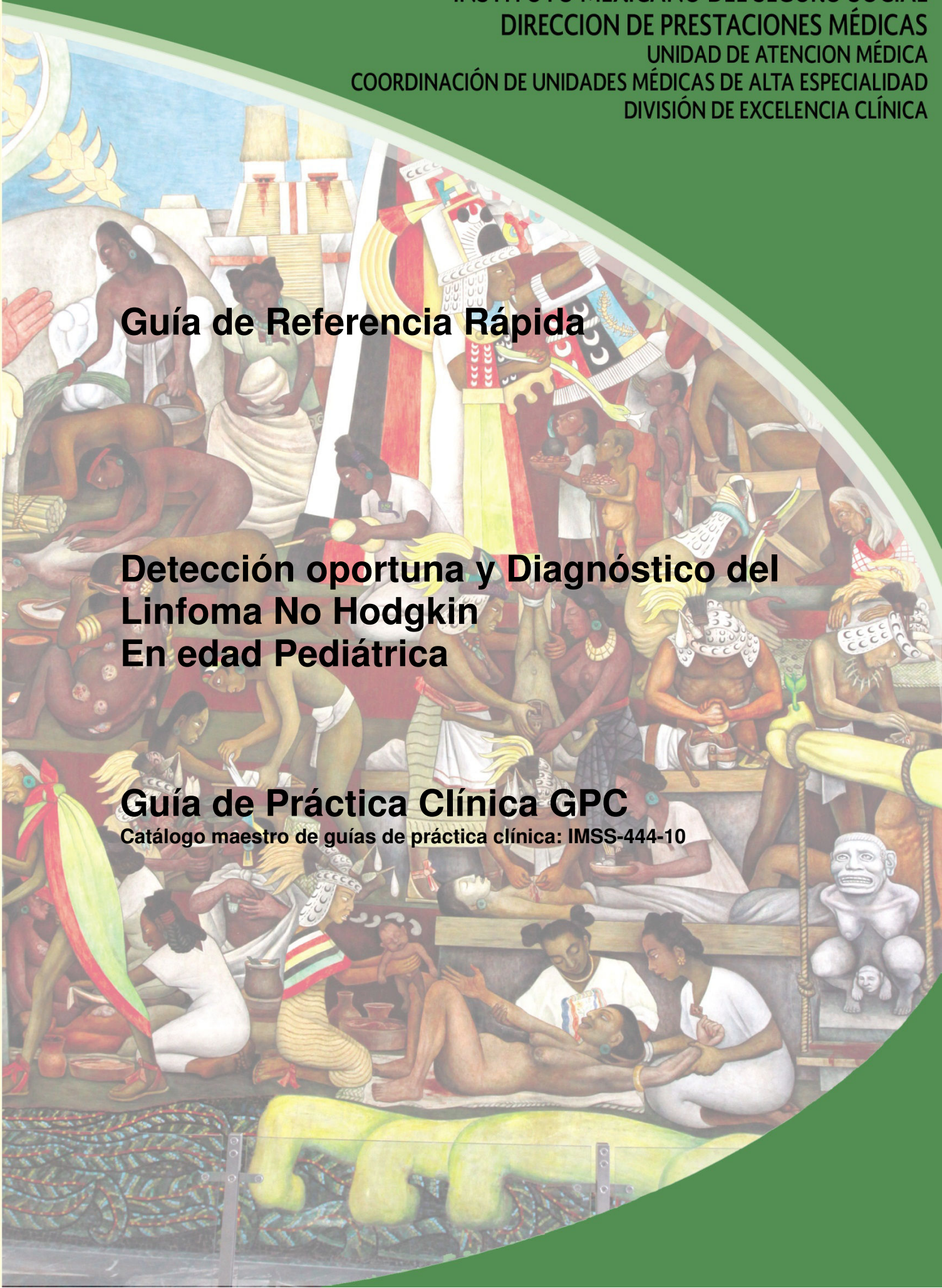


Guía de Referencia Rápida

Detección oportuna y Diagnóstico del Linfoma No Hodgkin En edad Pediátrica

Guía de Práctica Clínica GPC

Catálogo maestro de guías de práctica clínica: IMSS-444-10



GUÍA DE REFERENCIA RÁPIDA

C859 Linfoma No Hodgkin, no especificado

C857 otros tipos especificados de linfoma No Hodgkin

GPC

Detección Oportuna y Diagnóstico del Linfoma No Hodgkin en Edad Pediátrica

ISBN en trámite

GRUPOS DE RIESGO

El Linfoma en nuestro país es una de las neoplasias más frecuentes en la edad pediátrica, con mayor afectación del género masculino en el grupo etario de 1 a 4 años de edad de acuerdo al registro de derechohabientes de nuestra institución. Se reconocen como factores de riesgo con asociación fuerte para linfoma:

- La inmunodeficiencia en infección por VIH/SIDA. El linfoma no Hodgkin (LNH) es el segundo tumor más frecuente en este grupo de pacientes y se relaciona con la cuenta baja de CD4 y mayor edad, sin antecedente de tratamiento antiretroviral altamente efectivo.
- Inmunodeficiencias primarias como síndrome Wiskott-Aldrich, síndrome de ataxia telangiectasia e inmunodeficiencia ligada al X, presentan un riesgo fuerte para linfoma a diferencia de la enfermedad autoinmune adquirida considerada como factor de riesgo moderado para linfoma.
- La infección por virus Epstein-Barr (VEB) en el paciente inmuno deficiente es un factor de riesgo fuerte para desarrollar linfoma no Hodgkin y factor de riesgo débil para linfoma en la población en general
- Los portadores de enfermedades crónicas inflamatorias como síndrome de Sjögren, enfermedad celiaca y artritis reumatoide
- En pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido se ha asociado específicamente la duración de la inmuno supresión, medicamentos y dosis utilizadas. La inmuno supresión pos trasplante es un factor de riesgo fuerte para linfoma sin embargo se identifica como un factor de riesgo débil para linfoma no Hodgkin

Se reconoce que no existen métodos efectivos disponibles para el escrutinio de los pacientes en riesgo de linfoma; la identificación de la población de alto riesgo para linfoma debe modificarse. **Actualmente los pacientes se identifican cuando desarrollan linfadenopatía o síntomas extranodales asociados a la enfermedad.**

CUADRO CLINICO

Se consideran que las manifestaciones clínicas del LNH dependen de su presentación **extranodal** que es la más frecuente: a diferencia del linfoma Hodgkin que afecta inicialmente ganglio linfático y bazo, por lo que la localización de la neoplasia, subtipo e inmuno fenotipo del LNH e involucro de la enfermedad a diferentes órganos y sistemas: sistema nervioso central, cabeza y cuello, tórax, abdomen, gónadas y hueso determinará las manifestaciones de la enfermedad. En el 80% de los niños con LNH se palpa tumoración abdominal en el examen clínico inicial. Un tercio de todos los pacientes con linfoma no Hodgkin presentan **enfermedad abdominal**. La intususcepción en un paciente menor a un año de edad debe orientar fuertemente a buscar placas linfomatosas. En estos niños se han relatado las características de las tumoraciones abdominales como no dolorosas 70%, no móviles 79% y 87% firmes. En niños con LNH, las entidades clínicas más frecuentes son: intra abdominal e intra torácica. Por lo que el cuadro clínico puede manifestarse como abdomen agudo, con síntomas que imitan “apendicitis aguda” e intususcepción, a consecuencia de la proyección intra luminal del tumor y como hallazgo en la laparotomía exploradora. El crecimiento rápido del tumor puede invadir y/ó causar compresión de estructuras vitales adyacentes. Si se palpa tumoración abdominal en el examen clínico inicial en un niño aparentemente sano, el diagnóstico de sospecha de LNH es alto.

El clínico debe de sospechar de LNH ante manifestaciones que van a depender del tamaño y localización de la tumoración; a nivel abdominal: abdomen agudo, intususcepción o manifestaciones de obstrucción de vía urinaria, pancreática y vascular; a nivel torácico: tumoración mediastinal con síntomas ó síndromes que ponen en riesgo la vida considerando a la **ortopnea** como signo de estrechamiento traqueal; Síndrome de vena cava superior (SVC) y Síndrome de Horner ó parálisis diafragmática.

No existen estudios que evalúen como prueba diagnóstica los datos clínicos y que sustenten el diagnóstico de linfoma. Por consenso de expertos, la sospecha de linfoma se basa en signos y síntomas como: linfadenopatía periférica con evolución de 6 semanas, manifestaciones sindromáticas de lesiones que ocupan espacio: linfadenopatía mediastinal, abdominal y/o retroperitoneal, esplenomegalia, pérdida de peso, fiebre y fatiga. La linfadenopatía puede ser manifestación de enfermedad infecciosa, no infecciosa o malignidad; resultando la causa infecciosa la más frecuente. El punto crítico es definir las características normales del ganglio linfático y con base en esto, distinguir su probable etiología: benigna ó maligna.

Los síntomas B se observan solo en el 10% de los pacientes con linfoma no Hodgkin, resultando mas frecuente en el linfoma de Hodgkin, entre ellos: fiebre, sudoración nocturna, pérdida inexplicable de peso corporal > 10%. La presencia de síntomas B tienen una relación directamente proporcional al estadio de la enfermedad: 8% de los pacientes en estadio I, con incremento hasta el 68% en el estadio IV. Los linfomas en edad pediátrica se presentan en un 75% como enfermedad avanzada.

Un estudio retrospectivo en pacientes con linfadenopatía inexplicable, estimó una prevalencia baja de malignidad del 1.1%. Es recomendable que el médico de primer contacto reconozca que la principal causa de linfadenopatía periférica en el niño es de etiología infecciosa, frecuentemente benigna y autolimitada, considerando que solo un porcentaje menor tendrán diagnóstico de enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin y leucemia **Se sugiere ofrecer una prueba terapéutica (antimicrobiano y antiinflamatorio) en los niños con linfadenopatía y ausencia de datos de malignidad** (síntomas B y localización supraclavicular). Se debe prestar especial atención en caso de **falla al tratamiento, evolución insidiosa y datos de malignidad** ante estos referir a tercer nivel de atención para su abordaje diagnóstico, considerar falla al tratamiento antiinflamatorio y antimicrobiano si los ganglios no regresen a su tamaño posterior a 14 días de tratamiento antibiótico y antiinflamatorio o ganglios con aumento de volumen durante el tratamiento antimicrobiano y antiinflamatorio.

Se considera indicación para el abordaje y confirmación de etiología maligna, si la evolución es insidiosa, esta

se considera si los ganglios no regresen a su tamaño normal en un periodo de 10-12 semanas sin tratamiento o si existen factores o características de riesgo como: localización supraclavicular, ganglios independientemente de tamaño y localización acompañados de: fiebre, pérdida de peso, hepato esplenomegalia (síntomas B), ganglios > 2.5cm independientemente de la localización y linfadenopatía fluctuante o linfadenopatía generalizada **Considerar estas características como de sospecha para malignidad** y evaluar la referencia en forma inmediata a un centro de atención médica donde sea factible realizar escrutinio para enfermedad maligna y diagnóstico de certeza. **Debido a la heterogeneidad e inespecificidad de los datos clínicos por la presentación extranodal y/o extensión de la enfermedad del LNH, el médico requiere una alta sospecha ante la amplia presentación clínica.**

El objetivo de la clasificación de los LNH en edad pediátrica es orientar en la toma de decisiones. La OMS adoptó una clasificación más integral, publicada en 1994 por el grupo internacional de estudio de linfomas; esta clasificación incluye una combinación de características morfológicas, inmuno fenotípicos, genéticas y clínicas. Los 4 subtipos de linfoma más frecuentes en niños son Linfoma de células pequeñas no-hendidadas "Burkitt y aparente Burkitt" (40%), Linfoblástico (30%), Linfoma de células B grandes (30%) y Linfoma anaplásico de células grandes (10%)

SINDROMES CLINICOS DE URGENCIAS ONCOLOGICAS EN LINFOMA NO HODGKIN

Los linfomas pueden presentarse como urgencias oncológicas que ponen en riesgo la vida de acuerdo a las estructuras comprometidas: respiratorias o cardíacas como consecuencia de la compresión por tumoración mediastinal sobre: tráquea, faringe, pulmones, vena cava superior, con manifestaciones de derrame pericárdico o pleural masivo, paraplejía, hipertensión intracraneal. Ante cuadro clínico de compresión de la vía aérea, vascular y ocupación en SNC, que pongan en riesgo la vida sospechar una urgencia oncológica por linfoma no Hodgkin.

El síndrome de lisis tumoral se asocia a LNH en un 18%, este síndrome se caracteriza por hiperuricemia, hiperfosfatemia, hiperkalemia, ocasionalmente hipocalcemia e insuficiencia renal. Los factores de riesgo son los tumores con alta replicación como LNH linfoblástico y de células pequeñas, neoplasias con gran carga tumoral como hepato esplenomegalia que rebase la línea media, grandes conglomerados ganglionares y tumoración mediastinal mayor a un 1/3 del diámetro torácico, Lo que se traduce en alteración de los siguientes para clínicos: DHL, leucocitosis, acido úrico y creatinina. Los linfomas no Hodgkin se pueden presentar como tumoración abdominal y comprometer la vida, se manifiestan como intususcepción, abdomen agudo, íleo y hemorragia gastrointestinal.

El síndrome de vena cava superior y/o mediastino superior es una urgencia oncológica. El 8% de los pacientes con LNH se presentan con tumoración mediastinal. El síndrome de compresión medular es causado por un tumor que oprime el saco dural. Se reconoce que el LNH por su presentación extranodal, las manifestaciones clínicas se relacionan con diferentes síndromes, incluyendo manifestaciones poco frecuentes como ascitis y derrame pleural.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS Y ESTADIFICACION

La biopsia a cielo abierto excisional de tejido ó ganglio es el método de elección para la toma de muestra clínica que permita establecer el diagnóstico de certeza y subtipificación del LNH. Se considera el **estándar de oro al estudio histopatológico** de ganglio linfático tomado por biopsia excisional para el diagnóstico de LNH, con una especificidad del 98% y una sensibilidad del 90%. En los casos que se realice la biopsia en sospecha de linfoma se debe reservar material para estudio histopatológico con inmunohistoquímica y

citometría de flujo.

En caso de que la excisión de los ganglios linfáticos intactos no se considere segura o práctica, inherente a las condiciones clínicas del paciente ó razones técnicas, el cirujano debe evaluar la realización de una biopsia incisional; tomar en cuenta que se requiere una adecuada cuña de tejidos viables: corteza, paracorteza, médula y cápsula ganglionar, se debe evitar la excisión parcial. El diagnóstico adecuado de linfoma requiere una evaluación cuidadosa de la arquitectura nodal y su estudio citológico.

Son criterios de toma de biopsia excisional de ganglio linfático con sospecha de LNH:

- linfadenopatía > 2.5cm independientemente de la localización
- linfadenopatía que se acompañe de síntomas B, sin importar tamaño y localización
- linfadenopatía que no involucre a su tamaño normal en un periodo de 10-12 semanas sin tratamiento
- linfadenopatía que no disminuya su tamaño, posterior a 14 días de tratamiento con antibiótico y antiinflamatorio
- linfadenopatía con aumento de volumen durante el tratamiento con antibiótico y antiinflamatorio.

Se sugiere que la elección del ganglio linfático a realizar la biopsia debe ser el de mayor tamaño y localización extranodal.

La aspiración por aguja fina es un método utilizado en el diagnóstico de LNH. Sin embargo se reporta una especificidad de 77-87%, por lo que no se sugiere su uso exclusivo en el diagnóstico de certeza ni en la subtipificación de LNH.

En presencia de linfadenopatía superficial quirúrgicamente accesible, la biopsia por aspiración con aguja fina juega un pequeño rol en el diagnóstico primario de linfoma. **Los expertos clínicos consideran, por consenso, necesaria la realización a priori de la biopsia ganglionar por excisión, para acelerar el proceso de diagnóstico.** Reconocer que la Biopsia por Aspiración con Aguja Fina (BAAF) como método para la obtención de muestra para el diagnóstico de certeza de LNH se considera como abordaje inicial, no obstante un resultado dudoso o negativo, no excluye linfoma, por lo tanto se requiere la **biopsia por excisión de ganglios linfáticos** para el diagnóstico definitivo.

En niños con sospecha de LNH con cuadro clínico que amenaza la vida y/o inaccesibilidad quirúrgica, el cual contraíndique la realización de biopsia por excisión e incisional, evaluar la realización de biopsia por aspiración con aguja fina.

La revisión morfológica o citomorfología de la muestra obtenida por biopsia, puede apoyar el diagnóstico del linfoma en niños así como la inmunohistoquímica. La citometría de flujo auxilia al diagnóstico de linfoma. Las guías publicadas concluyen que la citomorfología puede proporcionar datos no concluyentes en el diagnóstico del LNH, por lo que es necesario complementar la evaluación con pruebas en tejido en fresco y en tejido fijo. Si se cuenta con el recurso realizar el inmunofenotipo por citometría de flujo para evaluar las características inmunológicas. No se recomienda hacer diagnóstico y subclasificación basados únicamente en citomorfología. Cuando no se cuenta con inmunofenotipo e inmuno histoquímica, la citomorfología es útil para acercarse al diagnóstico reconociendo las desventajas del estudio. El inmunofenotipo por citometría de flujo tiene la limitante de su alto costo y su disponibilidad limitada. La citogenética no debe realizarse en muestras de aspirado de médula ósea, se debe utilizar como complemento al diagnóstico y no se solicita como una investigación de rutina en todas las muestras. Los resultados de la PCR no debe constituir la única base para el diagnóstico.

La radiografía de tórax proporciona información preliminar sobre la valoración del mediastino y pulmones, se conoce que un **tercio de los pacientes** con LNH tienen su sitio primario en mediastino. El 50% de los niños con Linfoma Linfoblástico presentan tumoración mediastinal. Dentro de los hallazgos que pueden observarse están: Afección masiva: mayor de un tercio del diámetro transversal máximo del tórax y Derrame pleural (7-10%). La radiografía de tórax previo a la biopsia auxilia en los diagnósticos diferenciales. Las tumoraciones mediastinales son típicamente el primer hallazgo encontrado en la radiografía de tórax en la evaluación de un

niño sintomático; ocasionalmente la tumoración es detectada incidentalmente cuando el estudio se obtiene con sospecha de otros diagnósticos diferenciales.

El ultrasonido (US) posee utilidad en la evaluación inicial del diagnóstico de los ganglios linfáticos superficiales y abdominales. El USG abdominal tiene sensibilidad del 100% y especificidad del 97%, con un valor predictivo positivo de 98%. El USG cervical tiene sensibilidad del 96.8% y especificidad del 73.3% en la detección de ganglios linfáticos.

Se considera el mejor método para detectar la infiltración testicular con una sensibilidad del 100%. El US da información sobre el involucro de asas intestinales, ganglios abdominales y órganos parenquimatosos. Con la desventaja de que su rendimiento disminuye ante la presencia de obesidad del paciente, gas intestinal y ser dependiente de la habilidad del operador. En algunos centros hospitalarios se reporta el uso del ultrasonido en el diagnóstico diferencial de linfadenopatía benigna vs. maligna, sin embargo no existen estudios que lo sustente.

La Tomografía computarizada (TC) es útil para el diagnóstico inicial del LNH, con una sensibilidad del 63% y especificidad del 88%, sin embargo para la valoración de la respuesta al tratamiento y detección de enfermedad recurrente, disminuye al 15% y 72% respectivamente. La TC detecta el involucro de los órganos del tórax, este es un hallazgo común en los niños con linfoma Hodgkin o LNH en ellos el mediastino anterior es el segundo sitio más afectado, el medio de contraste favorece la identificación de enfermedad hasta en el 50% de los pacientes no tratados previamente y no detectados por la radiografía simple. El médico tratante: oncólogo ó hematólogo debe evaluar la limitación de la tomografía computarizada para el diagnóstico inicial del LNH, al confirmarse el diagnóstico considerarlo como estudio de extensión. Los cuadros de presentación del LNH con signos y síntomas de desplazamiento de las estructuras vitales en tórax y las manifestaciones abdominales, deben alerta al médico y considerar la realización de TAC. La Tomografía por emisión de positrones (PET) en LNH es el método de imagen más favorable para determinar la estadificación inicial, re-estadificación así como el estado metabólico del tumor después del tratamiento y descartar actividad residual tumoral. Con una sensibilidad del 94% y especificidad del 100%, para la detección de ganglios linfáticos en linfomas torácicos y una sensibilidad del 88% y especificidad del 100% en la detección de LNH abdominal

La Resonancia magnética (RM) es particularmente útil en la evaluación del SNC, infiltración de médula ósea y sospecha de infiltración a médula espinal, sin embargo, la participación SNC es poco frecuente en los niños, por lo general no se incluye como parte del protocolo de estudio inicial a menos que presenten síntomas o signos. La gamma grafía ósea con tecnecio 99m evalúa metástasis óseas y esta indicada en niños con dolor óseo y fosfatasa alcalina elevada precedida de radiografías simples del hueso afectado.

Los autores de la guía australiana establecen que la evaluación de la medula ósea no se recomienda para el **diagnóstico primario y sub tipificación específica del LNH**, excepto en circunstancias especiales. El médico tratante del niño con LNH debe considerar los estudios invasivos de extensión para la estadificación del LNH los estudios de imagen, complementados con los estudios invasivos como AMO y biopsia de hueso y punción lumbar, considerando que estos poseen un papel fundamental, resultando innecesario la estadificación quirúrgica.

Los autores de la guía australiana establecen que la evaluación de la medula ósea y punción lumbar no se recomienda para el **diagnóstico primario y sub tipificación específica del LNH**, excepto en circunstancias especiales.

El objetivo de los estudios (de extensión) para la estadificación es establecer la diseminación de la enfermedad, lo que a su vez identifica diferentes categorías de riesgo y pronóstico y determina el pronóstico y la terapéutica a seguir.

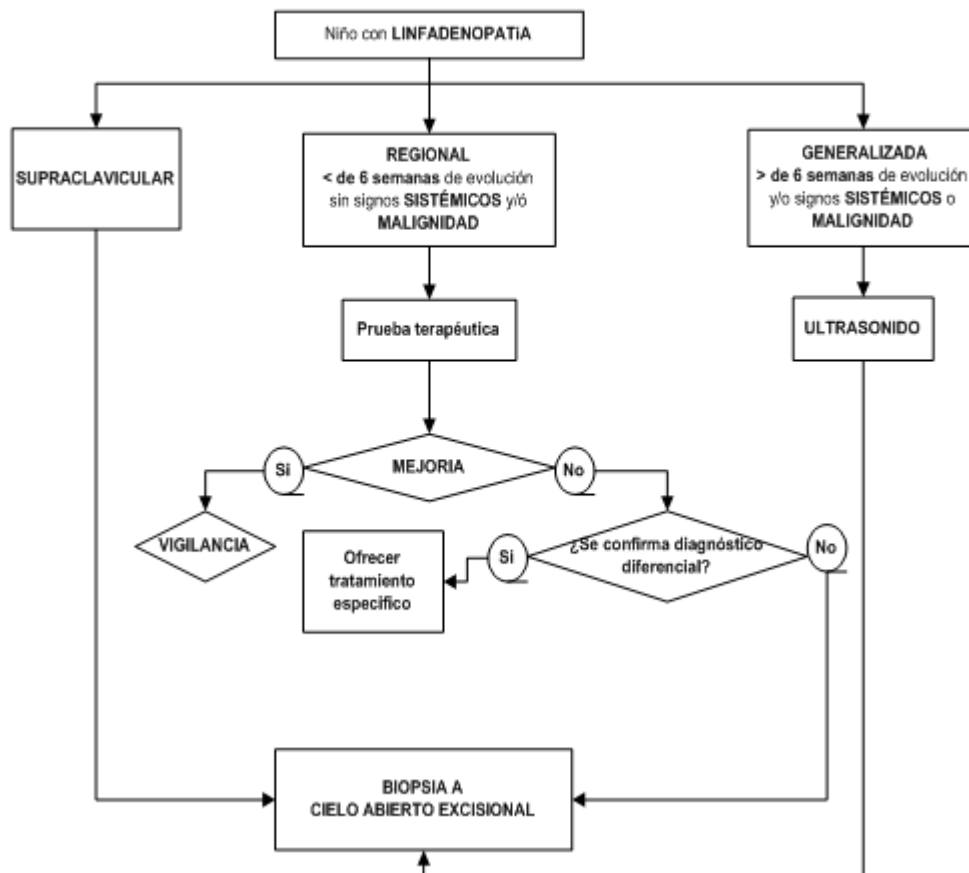
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Considerar que los linfomas no Hodgkin por su presentación extranodal pueden involucrar casi cualquier órgano lo que se traduce en manifestaciones clínicas inespecíficas por lo que el diagnóstico diferencial es un reto y se recomienda se inicie de acuerdo a los hallazgos clínicos que orienten malignidad.

Aunque la mayoría de estos niños podrían cursar con un trastorno benigno /infeccioso y autolimitado, es importante que el pediatra ó medico familiar cuenten con conocimiento de las enfermedades malignas que pueden presentarse con linfadenopatía, por lo que en tales casos el diagnóstico de una enfermedad grave o que amenaza la vida se puede hacer de una manera oportuna. Para realizar el diagnóstico diferencial de la linfadenopatía considerar las **causas infecciosas mas comunes** en niños: viral, bacteriana y mico bacterias. El tiempo de evolución es importante, por ejemplo la **linfadenitis bilateral aguda** es más frecuente por: infección de las vías respiratorias superiores (virus sincitial, adenovirus, influenza virus). Los virus que típicamente causan **linfadenopatía generalizada** son: Epstein Barr virus (EBV) y citomegalovirus (CMV) los cuales pueden presentarse como linfadenitis cervical bilateral aguda

Con base a lo descrito se sugiere hacer diagnóstico diferencial con: Hiperplasia linfoide reactiva secundaria a mononucleosis infecciosa, citomegalovirus, toxoplasma, tuberculosis, leucemia aguda, tumores de partes blandas, tumores de células germinales, neuroblastoma, entre otros. El médico de primer contacto: medico familiar y pediatra de acuerdo a las características de acuerdo a edad y su traducción clínica, ante la sospecha de etiología benigna evaluar prueba terapéutica; en caso de falla al tratamiento ó evolución tórpida y signos de posible malignidad envío a médico oncólogo pediatra ó hematólogo pediatra para su evaluación clínica y confirmación diagnóstica ó de diagnósticos diferenciales. En contraste con la observación realizada sobre la etiología principal benigna de las linfadenopatía en niños, se menciona que la mayoría de las **tumoraciones mediastinales** en niños son **lesiones malignas**. Por consenso de expertos apoyados en las recomendaciones del British Committe for standards in Haematology la realización de una biometría hemática completa previo a la biopsia, puede orientar en el diagnóstico diferencial ante manifestaciones clínicas sugestivas de enfermedad infecciosa ó en enfermedades malignas como leucemia aguda, evitando la realización de biopsias innecesarias, sin embargo los autores de la guía publicada, no recomiendan realizar la biometría hemática como un estudio diagnóstico para LNH. Algunos autores proponen de acuerdo a cada caso individual incluir: eritrosedimentación, prueba cutánea de la tuberculina PPD, radiografía de tórax y el monospot.

ABORDAJE DIAGNÓSTICO DE LA LINFADENOPATÍA CON SOSPECHA DE LINFOMA NO HODGKIN EN LOS NIÑOS DE 3 A 15 AÑOS DE EDAD



ABORDAJE DIAGNÓSTICO DEL NIÑO DE 3 A 18 AÑOS DE EDAD CON SOSPECHA DE LNH ABDOMINAL

