

# Los linfomas no Hodgkin en adultos

Subtipos explicados en esta publicación:

- Linfoma folicular
- Linfoma difuso de células B grandes
- Linfoma de células del manto
- Linfoma linfoblástico
- Linfoma de Burkitt
- Linfoma de células B extraganglionar tipo MALT
- Linfoma anaplásico de células grandes
- Linfomas periféricos T
- Linfomas cutáneos T: Micosis Fungoide y Síndrome de Sézary



Fundación  
**JOSEP  
CARRERAS**  
contra la leucemia

## Acerca de esta publicación:

Hemos elaborado esta publicación junto a profesionales médicos expertos en cada subtipo de enfermedad y, la misma, ha sido revisada y aprobada de nuevo por la dirección médica de la Fundación, formada por hematólogos con gran experiencia.

A pesar de ello, es importante destacar que ni esta ni ninguna información general que un paciente pueda encontrar, sustituyen al criterio, recomendación y relación del paciente con su hematólogo/a. Éste/a es quien conoce mejor el caso individual de cada persona y quien podrá recomendar uno u otro tratamiento.

*La información de esta publicación sobre los linfomas no Hodgkin ha sido ofrecida por la Dra. Rocío Parody Porras, Colegiada nº 35205, Barcelona, Doctora en Medicina y Cirugía, Especialista en Hematología y Hemoterapia y adscrita a la Dirección médica del Registro de Donantes de Médula Ósea (REDMO) de la Fundación).*

La **Fundación Josep Carreras contra la Leucemia** es una organización sin ánimo de lucro fundada en 1988 por el propio tenor, Josep Carreras, tras recuperarse de una leucemia aguda. La entidad dedica todos sus recursos a 3 grandes áreas: la investigación científica, la búsqueda de donantes no emparentados para pacientes que necesitan un trasplante de progenitores hematopoyéticos y no disponen de un donante compatible entre sus familiares, y programas sociales de orientación, acompañamiento y recursos como los pisos de acogida. [Ver más.](#)

La información de esta publicación ha sido elaborada en septiembre de 2023. Para cualquier información adicional, escriba a [imparables@fcarreras.es](mailto:imparables@fcarreras.es)

© Reservados todos los derechos. No se permite la reproducción total o parcial de esta obra, ni su incorporación a un sistema informático, ni su transmisión en cualquier forma o por cualquier medio (electrónico, mecánico, fotocopia, grabación u otros) sin autorización previa y por escrito de los titulares del copyright: Fundación Josep Carreras contra la Leucemia. C/Muntaner, 383 2º - 08021 Barcelona. Registrada en el Registro de Fundaciones de la Generalitat de Catalunya con el nº 424. (+34 93 414 55 66 – [info@fcarreras.es](mailto:info@fcarreras.es))

<b>Los linfomas en adultos .....</b>	<b>4</b>
<b>El sistema linfático.....</b>	<b>5</b>
<b>Los tipos de linfoma en adultos.....</b>	<b>8</b>
<b>¿Cuáles son las causas de los linfomas no Hodgkin?.....</b>	<b>10</b>
<b>¿Cuáles son los síntomas de los linfomas no Hodgkin?.....</b>	<b>11</b>
<b>¿Cómo se diagnostica un linfoma no Hodgkin?.....</b>	<b>13</b>
<b>El linfoma folicular.....</b>	<b>16</b>
<b>El linfoma difuso de células B grandes.....</b>	<b>21</b>
<b>El linfoma de células del manto.....</b>	<b>28</b>
<b>El linfoma linfoblástico.....</b>	<b>33</b>
<b>El linfoma de Burkitt.....</b>	<b>38</b>
<b>El linfoma de células B extraganglionar tipo MALT.....</b>	<b>42</b>
<b>El linfoma anaplásico de células grandes.....</b>	<b>45</b>
<b>Los linfomas periféricos T.....</b>	<b>48</b>
<b>Los linfomas cutáneos T: Micosis fungoide y Síndrome de Sézary.....</b>	<b>55</b>
<b>Enlaces recomendados.....</b>	<b>61</b>
<b>▶ Enlaces de interés sobre otros temas relacionados con los linfomas en niños</b>	
<b>▶ Enlaces de interés: entidades locales (recursos y servicios)</b>	
<b>Apoyo y ayuda.....</b>	<b>65</b>

## ¿Qué es un linfoma?

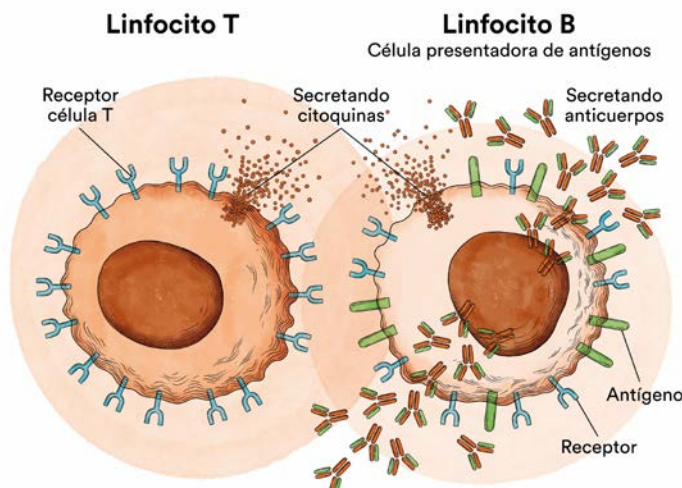
El linfoma es un tipo de **cáncer de la sangre**, concretamente del sistema linfático. El sistema linfático es una red de órganos (bazo y timo), ganglios linfáticos, conductos y vasos linfáticos que producen y transportan linfa desde los tejidos hasta el torrente sanguíneo. Se trata de una parte fundamental del sistema inmunitario de nuestro cuerpo y nos ayuda a proteger el cuerpo contra los gérmenes, incluyendo las bacterias y virus.

**El sistema linfático está compuesto principalmente por células llamadas linfocitos**, un tipo de glóbulos blancos. En nuestra sangre existen **dos tipos principales de linfocitos, denominados linfocitos B (células B) y linfocitos T (células T)**.

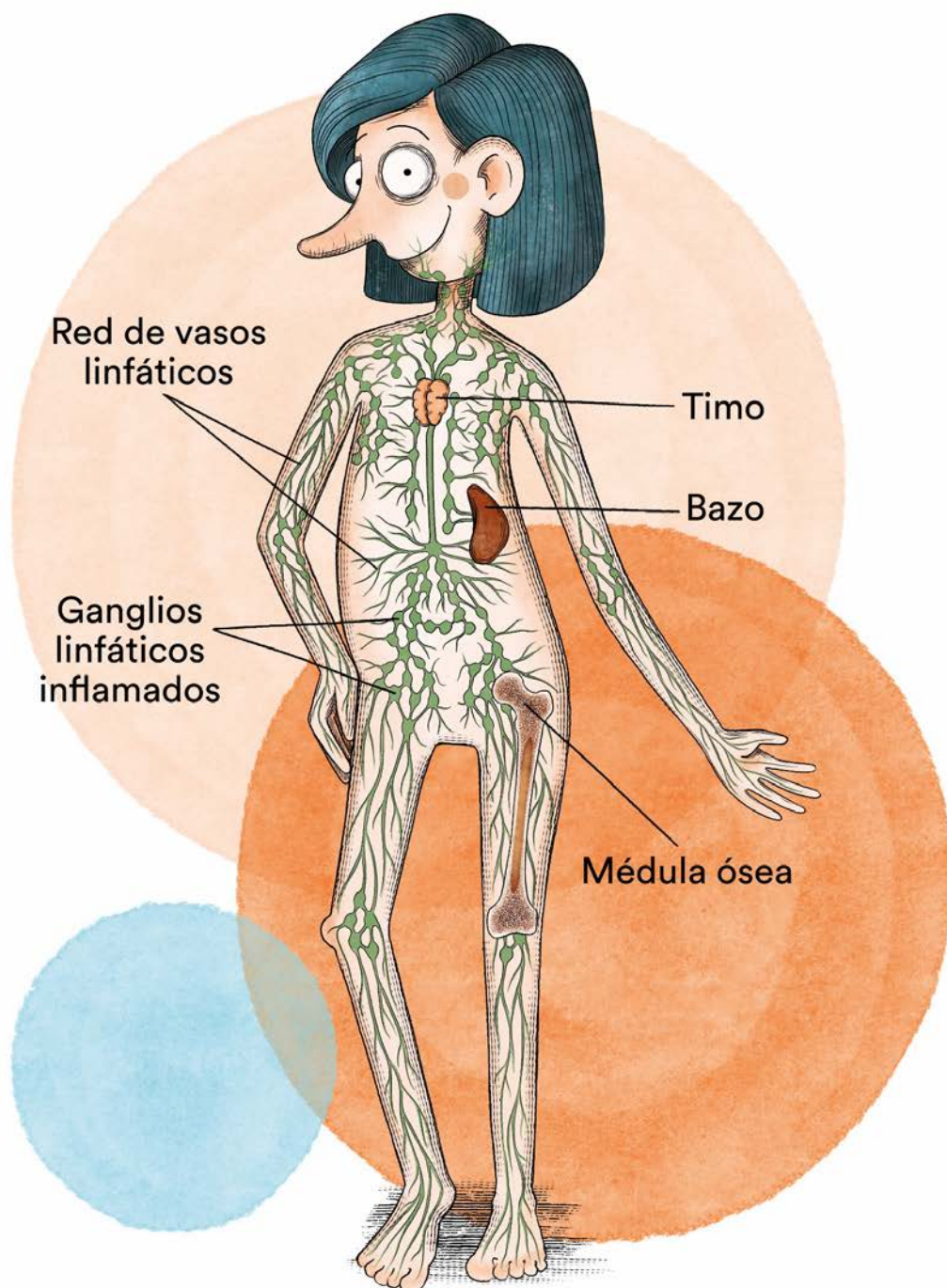
- **Los linfocitos B:** Representan el 5 - 15% del total de linfocitos y dan origen a las células plasmáticas que producen anticuerpos y nos ayudan a proteger el cuerpo contra bacterias o virus. Los anticuerpos se adhieren a los gérmenes, y los marcan para que sean destruidos por otros componentes del sistema inmunitario.

- **Los linfocitos T:** Son los responsables de coordinar la respuesta inmune celular y se ocupan de realizar la cooperación para desarrollar todas las formas de respuesta inmune, como la producción de anticuerpos por los linfocitos B. Existen varios tipos de células T, cada una de ellas con una función especial. Algunas células T destruyen gérmenes o células anormales en el cuerpo. Otras células T estimulan o desaceleran la actividad de otras células del sistema inmunitario.

## Células del sistema inmune adaptativo:



# El sistema linfático



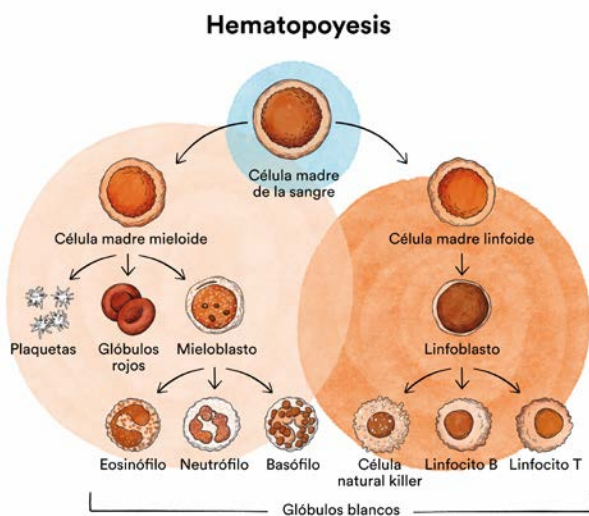
**Los linfocitos B y T circulantes derivan, al igual que todas las células sanguíneas, de las células madre hematopoyéticas situadas en la médula ósea.** La célula madre da lugar, entre otras, a los linfoblastos (células linfoides más inmaduras) y de ellos, tras sucesivas etapas madurativas, se llega a los linfocitos. La transformación neoplásica de estas células puede producirse en cualquiera de estas etapas madurativas del linfocito y ello origina los distintos tipos de síndromes linfoproliferativos (SLP). Ello explica la **gran variedad y heterogeneidad biológica y clínica de los linfomas**. El sistema linfático se encuentra en muchas partes del cuerpo, de modo que los linfomas pueden originarse en cualquier parte del cuerpo.

El sistema linfático del cuerpo, donde ocurren los linfomas, está formado por diversos órganos u elementos:

- **La linfa:** es un líquido incoloro y acuoso que recorre los vasos linfáticos y transporta los linfocitos T y B.
- **Los vasos linfáticos:** es la red de tubos delgados que recogen la linfa desde las diferentes partes del cuerpo y la devuelven al torrente sanguíneo.
- **Los ganglios linfáticos:** son pequeñas estructuras redondeadas que podemos encontrar en diferentes partes del cuerpo como el cuello, las axilas, el abdomen, la pelvis, las ingles o el mediastino (entre los pulmones). Estos ganglios filtran la linfa y ayudan a combatir infecciones y enfermedades.

- **Bazo:** es el órgano que produce los linfocitos y almacena los glóbulos rojos y los linfocitos. El bazo filtra la sangre y destruye las células sanguíneas viejas. El bazo está en el lado izquierdo del abdomen, cerca del estómago.

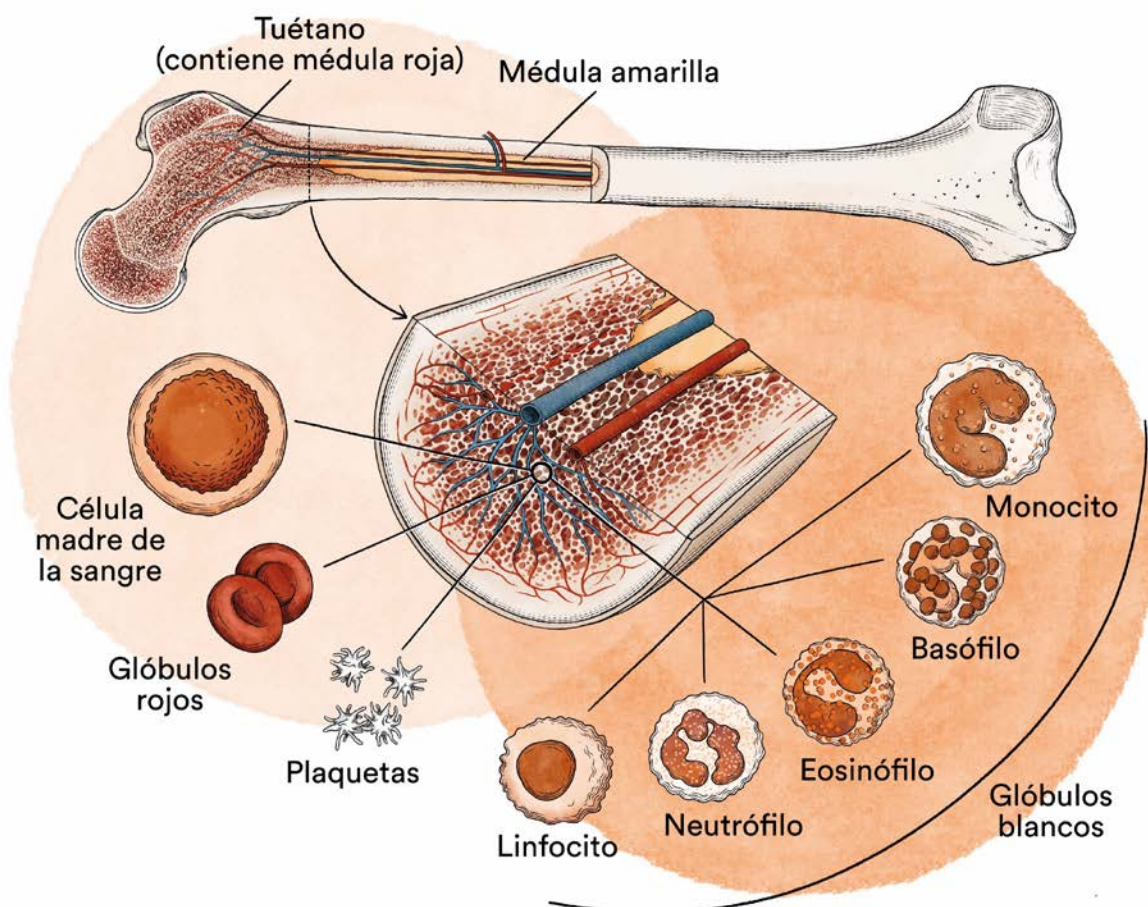
- **Timo:** es el órgano en el que maduran y se multiplican los linfocitos. El timo está en el pecho detrás del esternón.



- **Médula ósea:** es el tejido blando y esponjoso ubicado dentro de ciertos huesos, como la cadera o el esternón. Comúnmente es llamado “tuétano”. La médula ósea produce los glóbulos blancos, los glóbulos rojos y las plaquetas

- **Amígdalas:** son dos masas pequeñas de tejido linfático en la parte de atrás de la garganta. Hay una amígdala a cada lado de la garganta.

## La médula y sus componentes



# Los tipos de linfoma en adultos

Habitualmente los linfomas se clasifican en dos grandes tipos:

- **el linfoma de Hodgkin.** Actualmente, según los últimos datos de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) son diagnosticados cada año en España más de 1.500 casos de linfomas de Hodgkin.

- **los linfomas no-hodgkinianos (o no Hodgkin).** Asimismo, en este gran grupo heterogéneo puede haber **linfomas agresivos y linfomas indolentes** (“crónicos”), en función de la velocidad de crecimiento y de las características específicas de la célula tumoral. Los linfomas, además, se clasifican dependiendo de si la célula afectada es de tipo B o T. Actualmente, según los últimos datos de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) son diagnosticados cada año en España más de 9.000 casos de linfomas no Hodgkin.

El linfoma de Hodgkin es habitualmente una única entidad clínica con varios estadios y, en cambio, existen más de 60 tipos de linfomas no Hodgkin (LNH) con tratamientos y pronósticos radicalmente distintos.

Desde un punto de vista práctico, los linfomas no hodgkinianos se pueden dividir en dos grandes grupos en función de su velocidad de crecimiento.

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

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



Paradójicamente, **los linfomas no Hodgkin agresivos acostumbra a responder bien a los tratamientos quimioterápicos, mientras que los linfomas indolentes son muy difíciles de erradicar por completo**, aunque con los tratamientos actuales los pacientes pueden vivir muchos años y la mayoría del tiempo sin síntomas.

En este apartado desarrollaremos o rediregiremos a información de calidad para pacientes de algunos de los tipos de linfomas no hodgkinianos (LNH):

## Linfoma folicular

## Linfoma difuso de células B grandes

## Linfoma de células del manto

## Linfoma linfoblástico

## Linfoma de Burkitt

## Linfoma de células B extraganglionar tipo MALT

## Linfoma anaplásico de células grandes

## Linfomas periféricos T

Las causas de los linfomas no Hodgkin (LNH), la clínica, los estudios a realizar para su diagnóstico y el estadiaje de la enfermedad son comunes en todos los linfomas, como se expone a continuación.

Las particularidades específicas de algunos de ellos (si al diagnóstico son más frecuentemente localizados o diseminados, o el lugar de aparición) serán detalladas en cada apartado correspondiente

# ¿Cuáles son las causas de los linfomas no Hodgkin?

Hoy en día **se desconocen las causas por las que se desarrolla un LNH**, salvo casos específicos como puede ser el linfoma de Burkitt que se puede asociar a una reactivación del virus Epstein Barr, o bien a inmunodeficiencias secundarias a VIH o tratamiento inmunosupresor previo.

No se trata por tanto en general de una enfermedad infecciosa ni hereditaria, ni existen factores medioambientales que estén claramente relacionados con su desarrollo.

**Los linfomas no son contagiosos.**

# ¿Cuáles son los síntomas de los linfomas no Hodgkin?

La causa más frecuente de consulta al médico, como en otros tipos de linfomas, es la aparición de un ganglio linfático indoloro y aumentado de tamaño.

Estos ganglios se encuentran localizados preferentemente en la región cervical (en muchas ocasiones se confunden con ganglios inflamados secundarios a infecciones bucales, dentarias o de oídos). A veces estos ganglios aumentados de tamaño se localizan en región axilar o inguinal. **Muchas veces, los pacientes acuden al médico por tos seca persistente y en la radiografía de tórax se observa una masa a nivel de mediastino** (región localizada entre ambos pulmones).

En algunos casos el paciente presenta los llamados **síntomas B** (pérdida de peso superior al 10% en los últimos seis meses sin causa determinada, fiebre vespertina y sudación nocturna), además de cansancio.

En los LNH indolentes, no es infrecuente que el diagnóstico se haga en **personas asintomáticas** en las que se realizan pruebas de imagen o análisis de laboratorio por otros motivos.





Ganglios linfáticos  
inflamados



Fácil  
sangrado



Hemorragias  
nasales



Petequias



Infecciones  
recurrentes o severas



Fiebre



Fatiga y pérdida  
de apetito



Pérdida  
de peso



Bazo o hígado  
agrandados



Sudoración  
nocturna



Escalofríos



Dolor óseo

# ¿Cómo se diagnostica un linfoma no Hodgkin?

El diagnóstico del LNH debe de realizarse mediante las siguientes pruebas, que además permitirán realizar el estadiaje de la enfermedad (si está localizada en una o varias áreas, o incluso diseminada por afectación de la médula ósea y por tanto de la sangre):

- **examen físico y antecedentes de salud**

- **analítica sanguínea** (hemograma y bioquímica que incluye marcadores tumorales como LDH y Beta2 microglobulina en sangre, así como serologías de marcadores infecciosos). En dicha analítica se pueden realizar estudios de inmunofenotipo linfocitario si hay sospecha de infiltración de linfoma en sangre.

- **prueba de imagen** para detectar la presencia de ganglios patológicos u otras áreas afectadas (en el momento actual, la prueba a utilizar es la tomografía por emisión de positrones asociada a una tomografía axial computarizada – PET/TAC) y, en aquellos casos en los que el PET/TAC es negativo, ya no se recomienda realizar una biopsia de médula ósea.

- **la biopsia de un ganglio linfático** sospechoso es la prueba de elección, mientras que la punción/aspiración de un ganglio linfático inflamado no es una técnica válida ya que no permite ver la estructura del ganglio al microscopio.

En algunos casos se puede utilizar la biopsia con aguja gruesa. El estudio histológico (del tejido ganglionar) debe siempre completarse mediante un estudio inmunohistoquímico, citogenético (para descartar alteraciones cromosómicas que son típicas de algunos tipos de linfoma) y molecular para realizar un correcto diagnóstico diferencial con otros linfomas muy similares

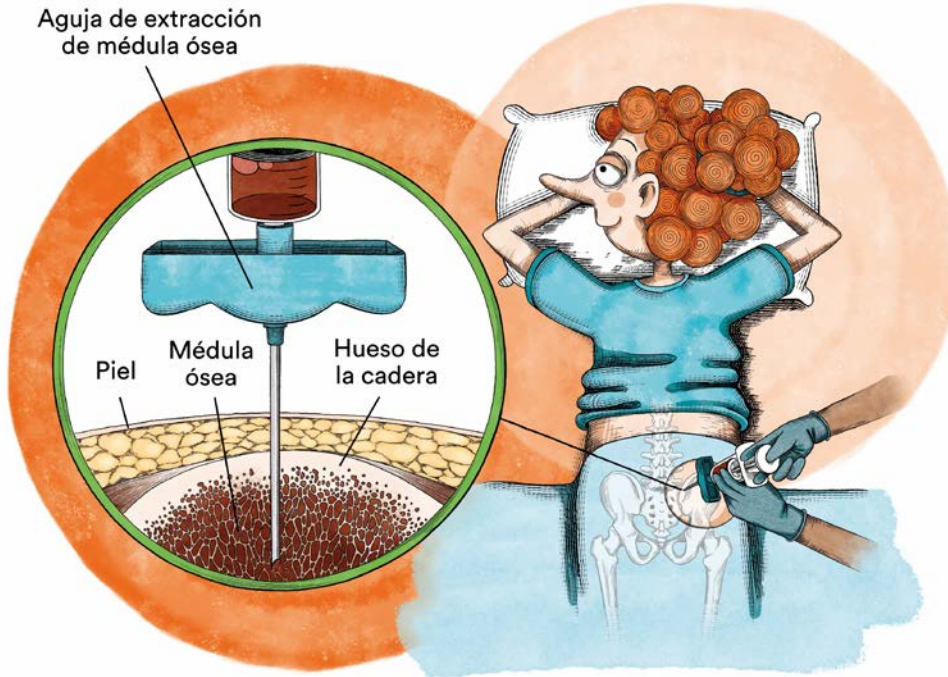
- **Electrocardiograma y radiología de tórax**, que permite evidenciar ensanchamiento mediastínico (masa centrotorácica que puede ser el origen de un linfoma)

- **PET/TC** con TC torácico, abdominal y pélvico

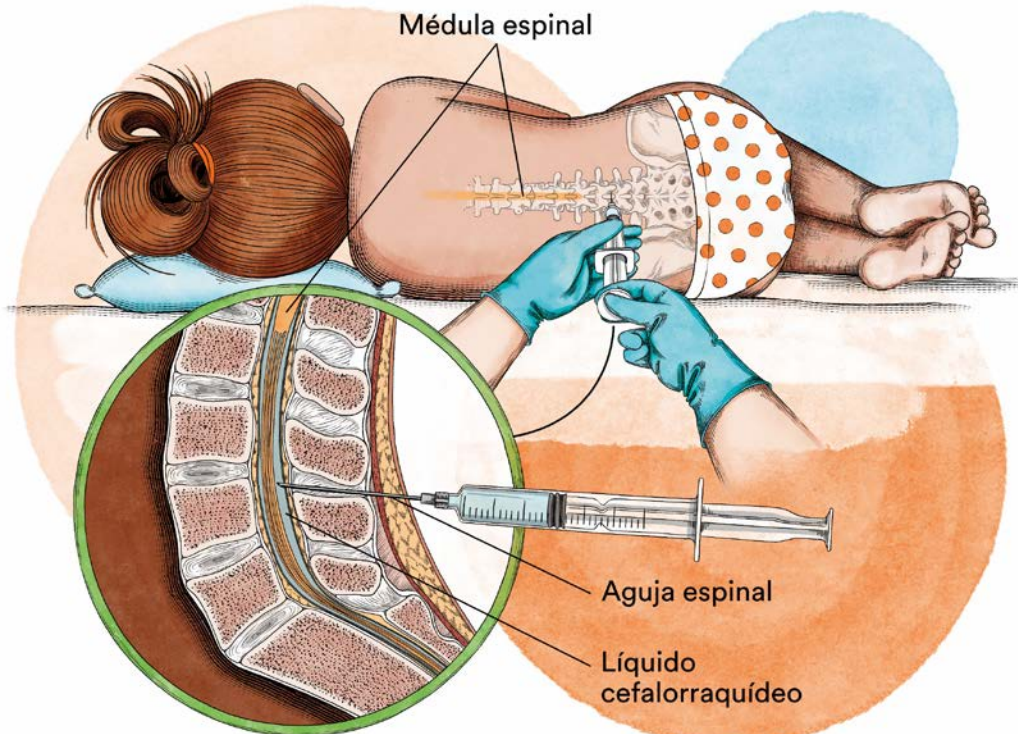
- **Biopsia de médula ósea** (no necesaria si el PET/TC es negativo).

- **Punción lumbar** (citometría de flujo): indicada en aquellos pacientes que presenten alto riesgo de afectación de del sistema nervioso central como son aquellos con afectación testicular, de la mama, renal, epidural o cuando hay más de una localización extraganglionar y LDH muy elevada (como ocurre en el linfoma linfoblástico, linfoma de Burkitt y linfoma difuso de célula grande).

## Aspirado de médula



## Punción lumbar



Los siguientes estudios permiten saber la extensión de la enfermedad:

- **Estadio I:** Afección de un único territorio ganglionar o de una sola localización.
- **Estadio II:** Afección de dos o más territorios ganglionares o estructuras linfoides en el mismo lado del diafragma.
- **Estadio III:** Afección de territorios ganglionares o estructuras linfoides a ambos lados del diafragma.
- **Estadio IV:** Linfoma diseminado a otros órganos (por ej. médula ósea, hígado, etc.)

Además, en función de la presencia de **síntomas B generales** (pérdida de peso  $\geq 10\%$  durante los seis meses previos no explicada por otros motivos, fiebre  $>38^\circ\text{C}$  persistente o remitente durante un mes antes del diagnóstico, sudoración nocturna profusa durante el mes anterior), cada uno de estos estadios se subclasifica en A, B, E o S:

- **A:** El paciente no presenta los síntomas B anteriormente mencionados.
- **B:** El paciente presenta alguno de los síntomas B.
- **E:** Se encuentra linfoma en un órgano o tejido que no es un ganglio o el bazo.
- **S:** cuando el bazo está afectado por el linfoma



## ¿Qué es el linfoma folicular?

El linfoma folicular es **el segundo tipo de linfoma no Hodgkin más frecuente** ya que representa un 20-25% de todos los linfomas no Hodgkin.

Son diagnosticados alrededor de 2.000 nuevos casos cada año en España. Se trata de un linfoma de tipo B y de **crecimiento lento** (indolente), aunque algunos linfomas foliculares pueden crecer rápidamente.

La edad promedio de diagnóstico de las personas con linfoma folicular es de aproximadamente 60 años, siendo poco habitual en personas jóvenes. Por lo general, afecta a muchas áreas linfáticas del organismo, así como a la médula ósea.

**El linfoma folicular se origina en las células B del centro germinal.** Los centros germinales aparecen en los órganos linfáticos secundarios (por ejemplo, el bazo o los ganglios linfáticos) y allí es donde los linfocitos B maduran, se diferencian y proliferan. **En alrededor del 25-35% de los pacientes con linfoma folicular, la enfermedad se transforma a un linfoma de alto grado (agresivo)**, generalmente un linfoma difuso de células B grandes (LDCBG)

**Las causas de este tipo de linfoma son desconocidas**, y respecto a la sintomatología, no es infrecuente que se diagnostique en **personas asintomáticas** en las que se realizan pruebas de imagen o análisis de laboratorio por otros motivos

En el LNH folicular, el examen de la biopsia de un ganglio puede evidenciar diferentes subtipos histológicos:

- **Predominio de células pequeñas (Grado 1)**
- **Patrón mixto de células pequeñas y grandes (Grado 2)**
- **Predominio de células grandes (Grado 3).**

El principal interés de esta clasificación es que **los linfomas de grado 3 con predominio de células grandes, llamadas centroblastos, tienen una evolución y pronóstico más cercano a los linfomas difusos de células B grandes** y deben ser manejados como tales.

El estudio histológico debe siempre completarse mediante un estudio inmunohistoquímico, citogenético (mayoritariamente presentan la traslocación 14,18) y molecular para tener perfectamente tipificado al linfoma y realizar un correcto diagnóstico diferencial con otros linfomas muy similares.



## ¿Cuál es el tratamiento del linfoma folicular?

**Actualmente no existe un tratamiento “estándar” para el linfoma folicular.** El médico analizará un diagnóstico individual, en qué etapa y grado se encuentra el linfoma, así como la edad y la salud general antes de decidir qué tratamiento es apropiado.

### Los linfomas foliculares en estadios I y II:

En casos muy localizados, con lesiones con un diámetro inferior a los 7,5 cm, puede estar indicada la [radioterapia](#) únicamente ya que ésta puede ser curativa.

De no estar localizados, es posible la **vigilancia estrecha** del estado del paciente mediante una espera cautelosa, en lugar de la administración activa de tratamiento. **Como en otras enfermedades crónicas o de curso lento, la incertidumbre de convivir con ellas con monitorización pero sin tratamiento puede suponer un reto emocionalmente para los pacientes. Por ello, siempre es recomendable consultar con su hematólogo o con las asociaciones de pacientes adecuadas para poder acceder, si así se considera, a apoyo emocional. Ver enlaces de interés al final del documento.**

### Los linfomas foliculares en estadio III o IV:

Se recomienda un tratamiento de inducción con el objetivo de reducir el tamaño de los tumores, seguido de un tratamiento de mantenimiento que aumenta la posibilidad de curación (llamada remisión completa) así como la duración de la misma (dado que hay que tener en cuenta la tendencia de este linfoma a recidivar). El tratamiento de inducción más común es **un anticuerpo monoclonal dirigido a CD20**, expresada en las células del linfoma, (Rituximab o Obinutuzumab) combinado con quimioterapia, generalmente un esquema tipo CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona), hasta 8 ciclos, cada 21 días, o bien, como alternativa, la bendamustina con rituximab , hasta 6 ciclos, cada 28 días.

El tratamiento de mantenimiento comienza después de completar el tratamiento de inducción y consiste en la utilización de Rituximab cada 2 meses durante 2 años.

### Tratamiento de las recidivas

**La recidiva de la enfermedad significa que esta reaparece (en el mismo sitio o diferente), tras responder y finalizar el tratamiento inicial.**

Dependiendo del tiempo transcurrido entre la finalización del tratamiento y la recidiva, y del tipo de tratamiento administrado antes, hay varias opciones eficaces disponibles, que incluyen quimioterapia, Rituximab, radioinmunoterapia y [trasplante de células madre](#).

Así, las opciones son las siguientes:

- Rituximab o bien, si éste se ha usado antes, obinotuzumab con bendamustina
- Quimioterapia Rituximab-CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona) o con CVP (ciclofosfamida, vincristina, prednisona), si previamente se ha usado Rituximab y bendamustina.

- Quimioterapia Rituximab – ESHAP (Etopósido, Prednisolona, citarabina y Cisplatino, de elección en pacientes en los que se prevé realizar un [trasplante autólogo](#) posterior.

El **trasplante autólogo** de células madre se contempla así como consolidación de la respuesta en pacientes hasta los 70 años sin comorbilidades, mientras que el [trasplante alogénico](#) (de donante) suele reservarse para recidivas tras el trasplante autólogo. Actualmente, con la aparición de nuevas estrategias de inmunoterapia, éste último es una indicación cada vez más infrecuente.

## Trasplante de médula ósea alogénico

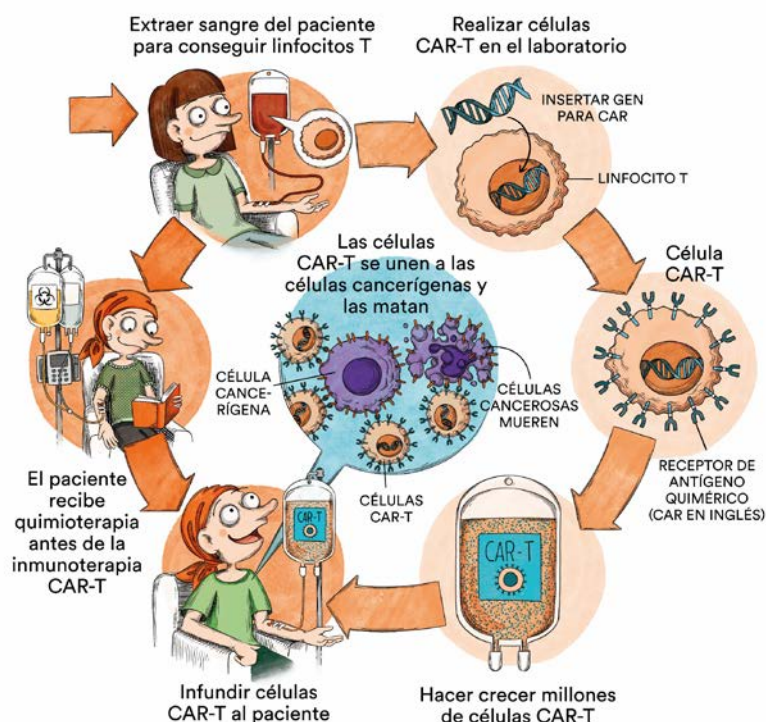


En la actualidad es cada vez mayor el protagonismo de la **inmunoterapia** con los anticuerpos monoclonales biespecíficos o la **terapia celular CART** (terapias dirigidas a marcadores específicos del linfoma) con resultados prometedores.

Un ensayo clínico de un tratamiento es un estudio de investigación con el fin de mejorar los tratamientos actuales u obtener información sobre tratamientos nuevos para los pacientes de cáncer.

Si bien está contemplada la indicación de un CART en linfomas foliculares transformados que han recibido al menos dos líneas de tratamiento previas, o bien primariamente refractarios, habitualmente se usan dentro de ensayos clínicos.

## Inmunoterapia CAR-T



## ¿Qué posibilidades tienen de curarse los pacientes con un linfoma folicular?

**Los linfomas foliculares suelen responder muy bien a los tratamientos disponibles, pero son difíciles de curar.** Su historia natural se caracteriza por un **patrón de recaídas continuas y una gran sensibilidad a la quimioterapia que va disminuyendo a lo largo de sucesivas recaídas.**

Por ello, y en función de una serie de factores pronósticos, estos linfomas pueden no requerir tratamiento cuando se diagnostican, pudiéndose retrasar el mismo hasta que el linfoma empiece a causar problemas. Con el paso del tiempo, algunos linfomas foliculares pueden convertirse en linfoma difuso de células B grandes y, por lo tanto, será tratado como tal.

En un intento de predecir la evolución de los linfomas foliculares se ha analizado el impacto de una serie de factores pronósticos como son, la edad, la cantidad de áreas linfáticas afectas, la afectación medular, los valores de hemoglobina (presencia de anemia) y los valores de LDH (marcador de crecimiento tumoral).

El índice pronóstico que emplea estas variables se denomina **FLIPI** y en base a él pueden clasificarse en pacientes de **riesgo bajo, intermedio, o alto**, con supervivencias muy distintas. Con todo, dicho índice debe considerarse como un instrumento orientativo ya que se estableció antes de disponer de los nuevos agentes inmunoquimioterápicos (IQT) que han modificado por completo la probabilidad de supervivencia de estos pacientes, ya que en la actualidad han alcanzado medianas de supervivencia de hasta 20 años.

Otros factores de notable impacto son **la duración de la respuesta al primer tratamiento (menos de un año: peor pronóstico) y la transformación a linfoma de alto grado (peor pronóstico).**

### Enlaces de interés sobre el linfoma folicular:

[El linfoma folicular: Guía para pacientes](#). European Society for Medical Oncology (ESMO)



# El linfoma difuso de células B grandes

## ¿Qué es el linfoma difuso de células B grandes?

El linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) es el tipo de linfoma no Hodgkin más frecuente ya que representa el 30% de todos los linfomas no Hodgkin.

Es diagnosticado en alrededor de 3.000 nuevas personas cada año en España. **Se trata de un linfoma de tipo B agresivo (de crecimiento rápido).** Su incidencia es de 50-60 nuevos casos por millón de habitantes y año y aumenta con la edad.

Aunque se observa en cualquier edad, la edad mediana de los pacientes con linfomas de células grandes es de 60-65 años. Debido a los avances en el diagnóstico de las enfermedades neoplásicas utilizando técnicas de estudio de genes implicados en el origen de los linfomas, se han podido identificar subtipos dentro de esta categoría con diferente pronóstico.

En este sentido se puede hablar principalmente de **dos subtipos: el linfoma difuso de tipo centro germinal y el de célula B activada.**

**Las causas del LDCBG se desconocen**, como ocurre en la mayoría de los linfomas, y respecto a los síntomas lo más frecuente es la **aparición de un ganglio aumentado de tamaño.** *Ver apartado general de los linfomas no Hodgkin.*

Otro motivo de consulta puede ser por **tos seca persistente** con hallazgo en la radiografía de tórax de una **masa a nivel de mediastino** (región localizada entre ambos pulmones). En el 30% de los casos el paciente presenta los llamados **síntomas B** (pérdida de peso superior al 10% en los últimos seis meses sin causa determinada, fiebre vespertina y sudación nocturna) además de cansancio.

En aproximadamente un tercio de los pacientes, el LDCBG afecta inicialmente a órganos que no pertenecen al sistema linfático. Los más frecuentes se dan en el tubo digestivo, siendo la localización principal en el estómago, aunque pueden darse desde las glándulas salivares y amígdalas, hasta el intestino grueso. Estas tumoraciones pueden producir dolor y obstrucción al tránsito gastrointestinal normal, pero también producir úlceras y hemorragias digestivas.

Los linfomas extraganglionares pueden aparecer en cualquier órgano o lugar del cuerpo humano.

El estudio histológico del ganglio debe siempre completarse mediante un **estudio inmunohistoquímico, citogenético y molecular** para tener perfectamente tipificado al linfoma y realizar un correcto diagnóstico diferencial con otros linfomas similares.

Es importante descartar alteraciones cromosómicas típicas de otro tipo de linfomas como la t(14,18) propia del folicular (si bien frecuentemente se asocian ambos tipos de linfoma), o la t(11,14) típica del linfoma del manto. La tinción de Ki-67 en la muestra de biopsia es útil para valorar la actividad proliferativa de este tipo de tumores.

En el estudio de extensión (*ver apartado general de LNH*) hay que valorar además de las pruebas mencionadas anteriormente la realización de una punción lumbar (citometría de flujo +/- citología): indicada en aquellos pacientes que presenten alto riesgo de afectación del sistema nervioso central como son aquellos con afectación testicular, de la mama, renal, epidural o cuando hay más de una localización extraganglionar y LDH muy elevada.

En el LDCBG se aplica un score pronóstico llamado **IPI**, complementario al estadio del linfoma, y que se basa en los siguientes factores de riesgo: edad del paciente, afectación extraganglionar, estadio, LDH y estado general del paciente.

Factores para un pronóstico favorable	Factores para un pronóstico adverso
Tener 60 años de edad o menos.	Tener más de 60 años.
Estadio I y II	Estadio III y IV
No hay linfoma fuera de los ganglios linfáticos, o el linfoma está sólo en un área fuera de los ganglios linfáticos.	Hay linfoma en más de un órgano del cuerpo fuera de los ganglios linfáticos.
Estado general de la persona: puede funcionar y desenvolverse normalmente	Estado general de la persona: necesita mucha ayuda con las actividades diarias
LDH sérica normal	LDH sérica alta

Ver [Índice internacional de pronóstico \(IPI\)](#). American Cancer Society

## ¿Cuál es el tratamiento del linfoma difuso de células B grandes?

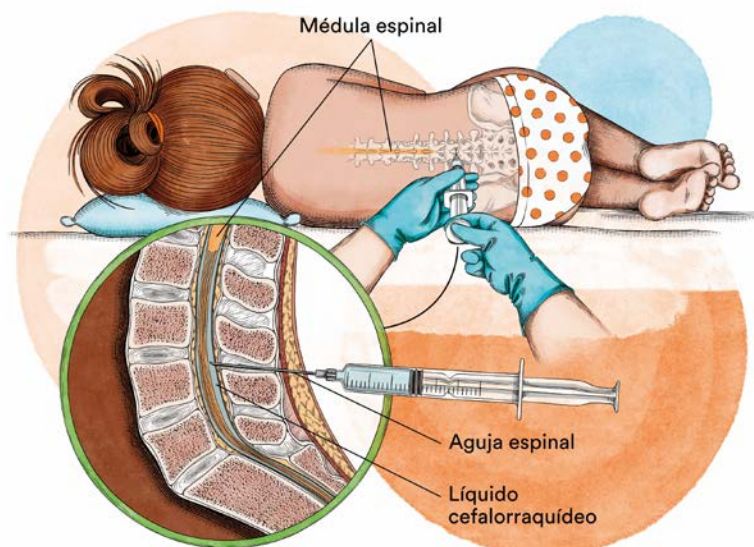
El tratamiento de elección para el LDCBG es la **quimioterapia asociada con radioterapia** (sobre áreas afectas localizadas o de gran tamaño), ya que es un tipo de linfoma que tiende a crecer rápidamente.

El esquema quimioterápico más empleado en la actualidad es el denominado R-CHOP, que asocia rituximab a ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona, con una frecuencia de administración y número de ciclos variable según cada caso. La radioterapia puede ser efectiva para tratar áreas afectas localizadas.

El **trasplante de progenitores hematopoyéticos** (normalmente autogénico y más excepcionalmente alogénico) queda limitado a los pacientes refractarios al tratamiento de primera línea o en recaída, siempre que la enfermedad permanezca quimiosensible.

En casos específicos donde exista riesgo de infiltración del sistema nervioso central se ha de valorar la administración con cada ciclo **quimioterapia intratecal** (inyectada directamente en el líquido cefalorraquídeo mediante **punción lumbar**) o bien utilizar altas dosis de metotrexato por vía intravenosa, ya que este medicamento también puede alcanzar el líquido cefalorraquídeo.

### Punción lumbar



**En los LDCBG en etapas I y II, la quimioterapia R-CHOP se administra a menudo entre 3 y 6 ciclos repetidos cada 3 semanas**, los cuales podrían ser seguidos de radioterapia en las áreas de ganglios linfáticos afectadas.

**En los estadios III y IV, se administrarán por lo menos 6 ciclos de R-CHOP como tratamiento de primera línea.** Se han investigado diferentes maneras de mejorar la eficacia del régimen quimioterápico CHOP en pacientes de un mayor riesgo escalando las dosis, adoptando otros medicamentos o acortando el intervalo entre ciclos.

Existe un subgrupo específico de LDCGB con una entidad propia, **el linfoma primario mediastínico**, el cual se caracteriza, como indica su nombre, por una **masa en mediastino** (ubicado entre los pulmones) generalmente de grandes dimensiones. El motivo de consulta suele ser tos persistente o bien un cuadro más llamativo y grave denominado síndrome de vena cava superior, que se caracteriza por edema e inflamación de toda la cara, cuello y tórax superior, síntomas respiratorios, dificultad para tragar, todo ello secundario a la compresión de la vena cava superior. En este linfoma se usa frecuentemente un régimen más intensivo llamado DA-EPOCH que contiene rituximab, etopósido, adriamicina, vincristina, ciclofosfamida y prednisona.

Otro subgrupo caracterizado por su agresividad y pobre respuesta a los tratamientos convencionales son los **linfomas doble o triple hit**, denominados así por la presencia de unos marcadores concretos (reordenamiento c-myc, bcl2 y/o bcl 6). En este caso la profilaxis con intratecal está indicada.

En caso de **recaída o refractariedad al tratamiento** de primera línea los esquemas más usados son DHAP (dexametasona, citarabina y cisplatino), ESHAP (etopósido, metilprednisolona, citarabina y cisplatino) o ICE (ifosfamida, carboplatino y etopósido).

El **trasplante de células madre de la sangre**, concretamente autólogo, puede indicarse a posteriori en pacientes jóvenes (<70 años) con un mayor riesgo de que el linfoma recaiga, como son aquellos pacientes refractarios al tratamiento de primera línea o bien que han recaído después de ésta, y siempre que la enfermedad permanezca quimiosensible.

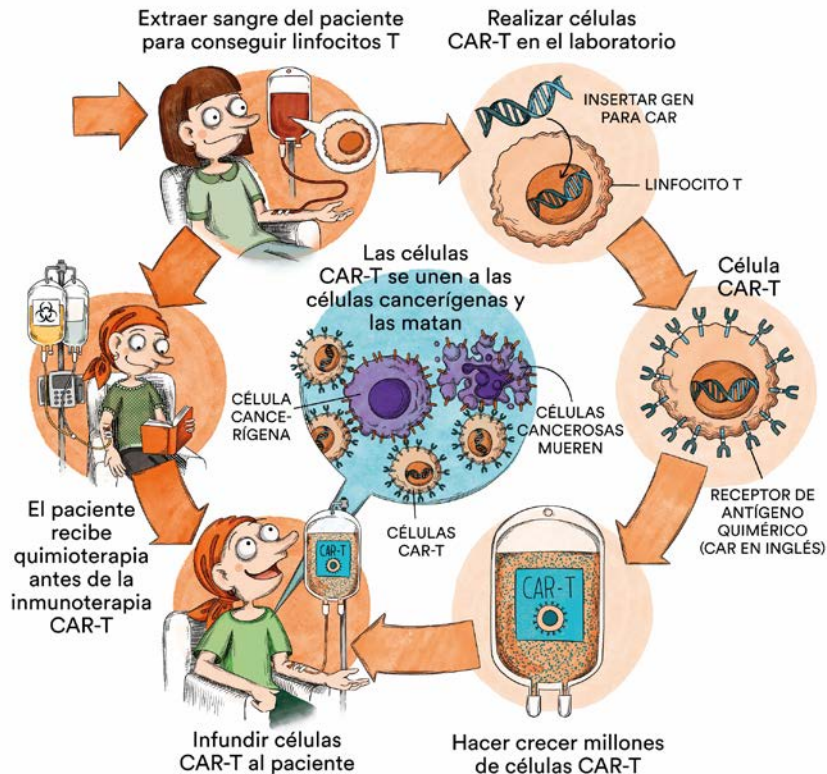
Sin embargo con la aparición de la inmunoterapia, sobre todo la **terapia CART**, la indicación del trasplante empieza a ser cuestionada, sobre todo más allá de la segunda línea, y la indicación del alogénico, que clásicamente se ofrecía en pacientes que recaían tras un autólogo, es cada vez menos frecuente.



## Trasplante de médula ósea alogénico



## Inmunoterapia CAR-T

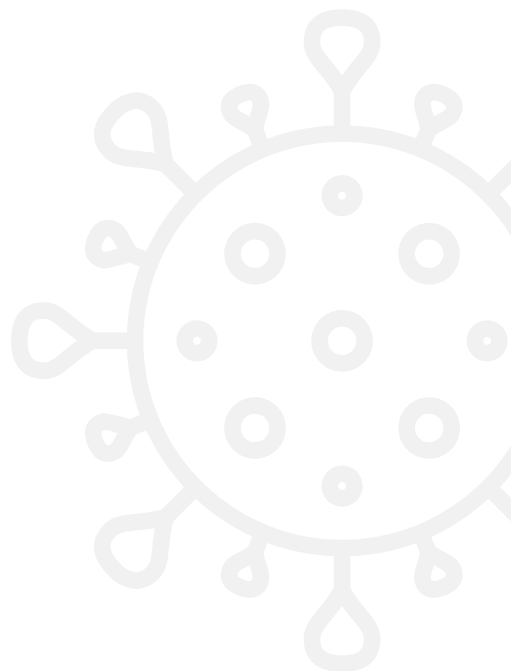


La terapia CART, dirigida frente al CD19 que es un marcador común de la célula linfomatososa, tiene ya indicación establecida en el LDCBG de adultos, en las siguientes situaciones:

- Refractoriedad primaria tras 2 líneas previas de tratamiento
- Primera recaída sin respuesta, o más allá de la segunda recaída
- Recaída tras trasplante autólogo previo

La administración de la terapia CART se realiza **sólo en centros nacionales de tercer nivel que han sido autorizados por el Ministerio de Sanidad**, y cada caso debe ser valorado y aprobado por un comité nacional de expertos.

Por otro lado, existen alternativas de inmunoterapia con anticuerpos monoclonales, que también se dirigen a marcadores específicos como CD19, o bien a 2 marcadores diferentes, y que se administran habitualmente dentro de ensayos clínicos. **En resumen, el escenario de tratamiento del LDCBG, más allá de la primera línea estándar de tratamiento con quimioterapia, está actualmente en revisión, a la espera de confirmar los resultados prometedores de la inmunoterapia.**



## ¿Qué posibilidades tienen de curarse los pacientes con un linfoma difuso de células B grandes?

Hasta el 80% de los pacientes jóvenes se pueden curar con esta aproximación terapéutica, disminuyendo esta probabilidad con el aumento de edad.

El de tipo “centro germinal” tiene mejor pronóstico y supervivencia con los tratamientos estándar y se beneficia claramente de la adición de rituximab al tratamiento, lo que no es tan evidente con el tipo “célula B activada”, que tiene peor pronóstico.

Sin embargo, con las nuevas estrategias de inmunoterapia anteriormente descritas, sobre todo la terapia CART, se espera un cambio radical del escenario global y pronóstico de esta enfermedad.

### Enlaces de interés sobre el linfoma difuso de células B grandes:

[El linfoma difuso de células B grandes. AEAL](#)

[Guía para el tratamiento del LCGBD 2022. GELTAMO](#)



## ¿Qué es el linfoma de células del manto?

**El linfoma de células del manto (LCM) es un tipo poco frecuente de linfoma no hodgkiniano agresivo de células B que representa alrededor del 10% de todos los linfomas no Hodgkin.**

Aparece en personas de edad avanzada y es más frecuente en varones. La mitad de los pacientes tiene más de 65 años al diagnóstico.

En general, compromete la médula ósea, los ganglios linfáticos, el bazo y el aparato digestivo, que incluye el esófago, el estómago y los intestinos. El linfoma de células del manto (LCM) se caracteriza por un cambio genético dentro de las células del linfoma que involucra a los cromosomas 11 y 14. Este cambio genético altera la función de una proteína llamada ciclina D1.

**Algunos pacientes tienen una forma de la enfermedad de crecimiento más lento. En estos casos se suele recomendar un periodo de vigilancia sin tratamiento hasta que aparezcan signos de daño o progresión de la enfermedad.**

**Existen dos variantes de la enfermedad: la de tipo común o clásico y la variante blástica, más agresiva y difícil de tratar.**

**Hoy en día se desconocen las causas del linfoma de células del manto (LCM). No se trata de una enfermedad infecciosa ni hereditaria, no existen factores medioambientales que estén claramente relacionados con su desarrollo.**

En el LCM, generalmente al diagnóstico la enfermedad suele estar en una etapa avanzada. El paciente puede presentar los síntomas B generales de los linfomas (sudoración nocturna, fiebre, pérdida de peso) y habitualmente esplenomegalia (agrandamiento del bazo) y adenopatías (aumento indoloro y significativo de un ganglio).

La afección extraganglionar es muy frecuente (90% de los pacientes), especialmente la invasión de la médula ósea y el tubo digestivo.

El estudio histológico del ganglio o tejido biopsiado debe siempre **completarse mediante un estudio inmunohistoquímico, citogenético y molecular**. En el caso de LCM se debe demostrar **la traslocación cromosómica (11,14)**, que implica la expresión aumentada de la ciclina D1 dentro de las células, lo cual es imprescindible para realizar el diagnóstico diferencial con otros linfomas similares. Puede haber además un número de alteraciones cromosómicas secundarias. La tinción de Ki-67 es útil para valorar la actividad proliferativa de este tipo de tumores. <sup>28</sup>

## ¿Cómo se trata el linfoma de células del manto?

**Con frecuencia, el linfoma de células del manto es un tipo de linfoma que no responde bien al tratamiento a largo plazo.**

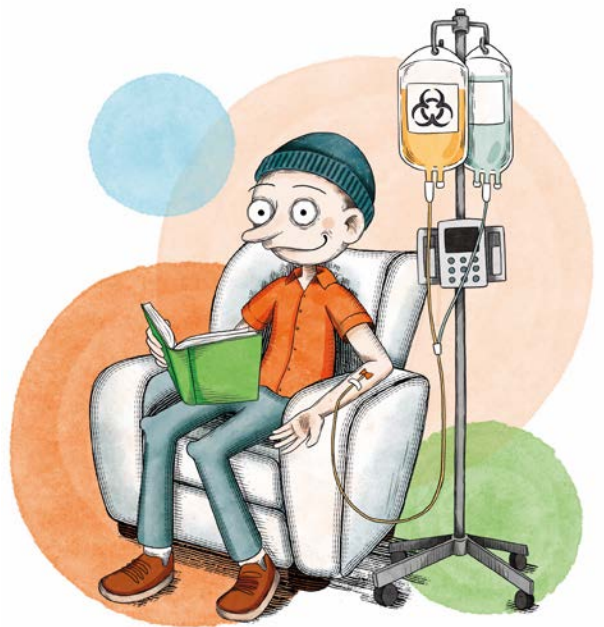
Por este motivo, es importante que los hematólogos utilicen el **Índice de Pronóstico Internacional para el Linfoma de Células del Manto (MIPI)** que recoge los factores clínicos que más influyen en el pronóstico de este tipo de linfoma. El MIPI tiene en cuenta cuatro factores en el momento del diagnóstico que son independientes entre sí y que se puntúan de 0 a 3 según estén o no alterados:

- la edad del paciente
- su estado general
- el nivel de deshidrogenasa láctica (LDH) en la sangre
- el recuento de leucocitos (glóbulos blancos) en la sangre

De esta forma se podrá establecer un pronóstico de la tolerancia del paciente a la quimioterapia. El MIPI asigna una categoría de riesgo bajo (0 a 3 puntos), riesgo intermedio o riesgo alto (6 a 11 puntos) al paciente.

El tratamiento de elección para el linfoma de células del manto es la **quimioterapia** (que se puede asociar a **radioterapia** (sobre áreas afectas localizadas o de gran tamaño según los esquemas detallados a continuación:

- El esquema denominado **R-CHOP**, que asocia rituximab a ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona, generalmente alternado con R-DHAP (rituximab, dexametasona, citarabina y cisplatino), un total de 6 ciclos.



- Rituximab asociado a Hyper-CVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina [Adriamicina] y dexametasona) alternando con altas dosis de metotrexato y citarabina.

- En pacientes jóvenes, hasta los 65-70 años, y sin comorbilidades y con enfermedad quimio-sensible, se propone como tratamiento de consolidación un [trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos](#) que ha demostrado mejorar la tasa de duración de la respuesta de la enfermedad y la supervivencia global. Después del trasplante se recomienda hacer un tratamiento de mantenimiento con rituximab cada 2 meses durante 3 años.

- En pacientes no candidatos a trasplante, los dos esquemas más utilizados son R-CHOP (normalmente hasta 6 ciclos, seguido de Rituximab de mantenimiento cada 2 meses de forma indefinida) y R-Bendamustina.

**El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos quedaría reservado a pacientes jóvenes (<70 años) con donante disponible, con buen estado de salud, que hayan recaído después de un trasplante autólogo, y siempre que la enfermedad responda al tratamiento de rescate (que sea quimiosensible).**

## Trasplante de médula ósea alogénico



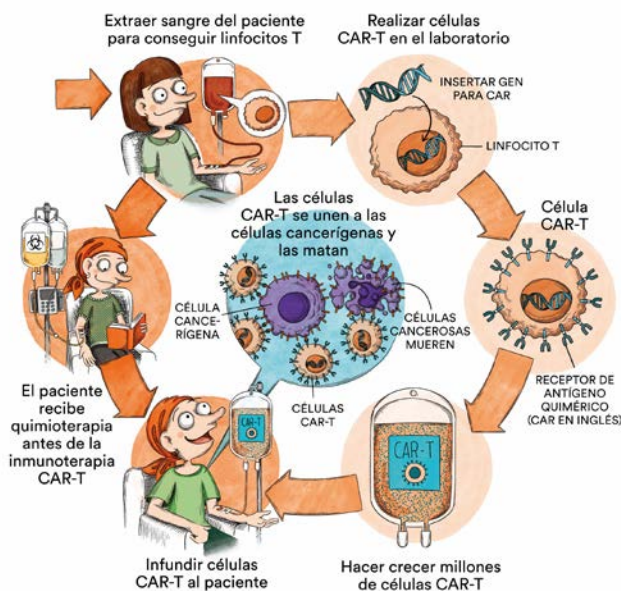
En pacientes refractarios al tratamiento de primera línea o en recaída, siempre que la enfermedad permanezca quimiosensible, otras opciones de tratamiento pueden incluir:

- Fármacos dirigidos como ibrutinib (Imbruvica®), acalabrutinib (Calquence®), zanubrutinib (Brukinsa®), bortezomib (Velcade®), venetoclax (Venclexta®). De ellos, el ibrutinib, que generalmente se asocia a rituximab, es el que ofrece el mejor perfil de eficacia y toxicidad y tiene indicación aprobada en esta enfermedad.
- Quimioterapia (con medicamentos distintos a los usados inicialmente, como puede ser la gemcitabina o la bendamustina con citarabina), a menudo junto con rituximab.

- Medicamentos de **inmunoterapia** como lenalidomida (Revlimid®) junto con rituximab.
- **Terapia de células CAR-T** con brexucel (Tercatus), terapia específica para el linfoma del manto primariamente refractario o bien en recaída tras trasplante autólogo previo o sin el mismo, más allá de la primera remisión completa. Su administración se realiza sólo en centros nacionales de tercer nivel que han sido autorizados por el Ministerio de Sanidad, y cada caso debe ser valorado y aprobado por un comité nacional de expertos.

En el caso de los pacientes mayores con linfoma de células del manto que no cuentan con un buen estado de salud, los enfoques menos intensivos son la mejor opción para controlar la enfermedad sin provocar toxicidades o daños relevantes con el tratamiento.

### Inmunoterapia CAR-T



## ¿Qué posibilidades tienen de curarse los pacientes con un linfoma de células del manto?

La investigación en los últimos años ofrece muchas más oportunidades terapéuticas para estos pacientes. Sin embargo, aunque la mayoría de los pacientes responden bien a las primeras líneas de tratamiento, las recaídas son muy frecuentes. **La mediana de duración de la remisión, según la mayoría de los estudios, es de 1,5 a 3 años.**

El pronóstico para la variante blástica del linfoma de células del manto es menos favorable.

A pesar de ello, actualmente se están ensayando nuevos **tratamientos de inmunoterapia más dirigidos** que probablemente desembocarán en mejorar su pronóstico en los próximos años.

**El trasplante de médula ósea de donante compatible (trasplante alogénico) es, hoy en día, la única opción curativa para estos pacientes.**

### Enlaces de interés sobre el linfoma de células del manto:

[El linfoma de células del manto.](#) AEAL

[Linfoma de células del manto.](#)  
Leukemia & Lymphoma Society

[Guía clínica de GELTAMO 2022, para el diagnóstico y tratamiento de Linfoma de células del Manto](#)





## ¿Qué es el linfoma linfoblástico y a quién afecta?

**El linfoma linfoblástico es un tipo de linfoma no Hodgkin que afecta especialmente a niños y adolescentes, aunque puede afectar también a adultos jóvenes. Ver apartado web Linfomas no Hodgkin en niños.**

Las células cancerosas del linfoma linfoblástico son linfocitos muy jóvenes llamados **linfoblastos**. **Son las mismas células afectadas que en la leucemia linfoblástica aguda. De hecho, si más del 25% de la médula ósea está compuesta de linfoblastos, la enfermedad se clasifica y se trata como leucemia linfoblástica aguda en lugar de linfoma.**

El 80% se presenta en forma leucémica aguda y el resto aparece con afectación de los ganglios linfáticos, los huesos y la piel.

La mayoría de los linfomas linfoblásticos se desarrolla en las **células T** y se les llama linfoma linfoblástico de células T precursoras. Los linfomas linfoblásticos T tienen mayor incidencia en adolescentes y pacientes jóvenes y en varones.

Una pequeña parte de los linfomas linfoblásticos (10%) se desarrolla en las células B, y se les llama linfomas linfoblásticos de células B precursoras.

**Se desconoce cuáles son las causas desencadenantes que han originado el linfoma linfoblástico** si bien se investiga sobre las mutaciones genéticas, que son responsables de que los linfocitos con dicha mutación se multipliquen rápidamente y originen el linfoma.

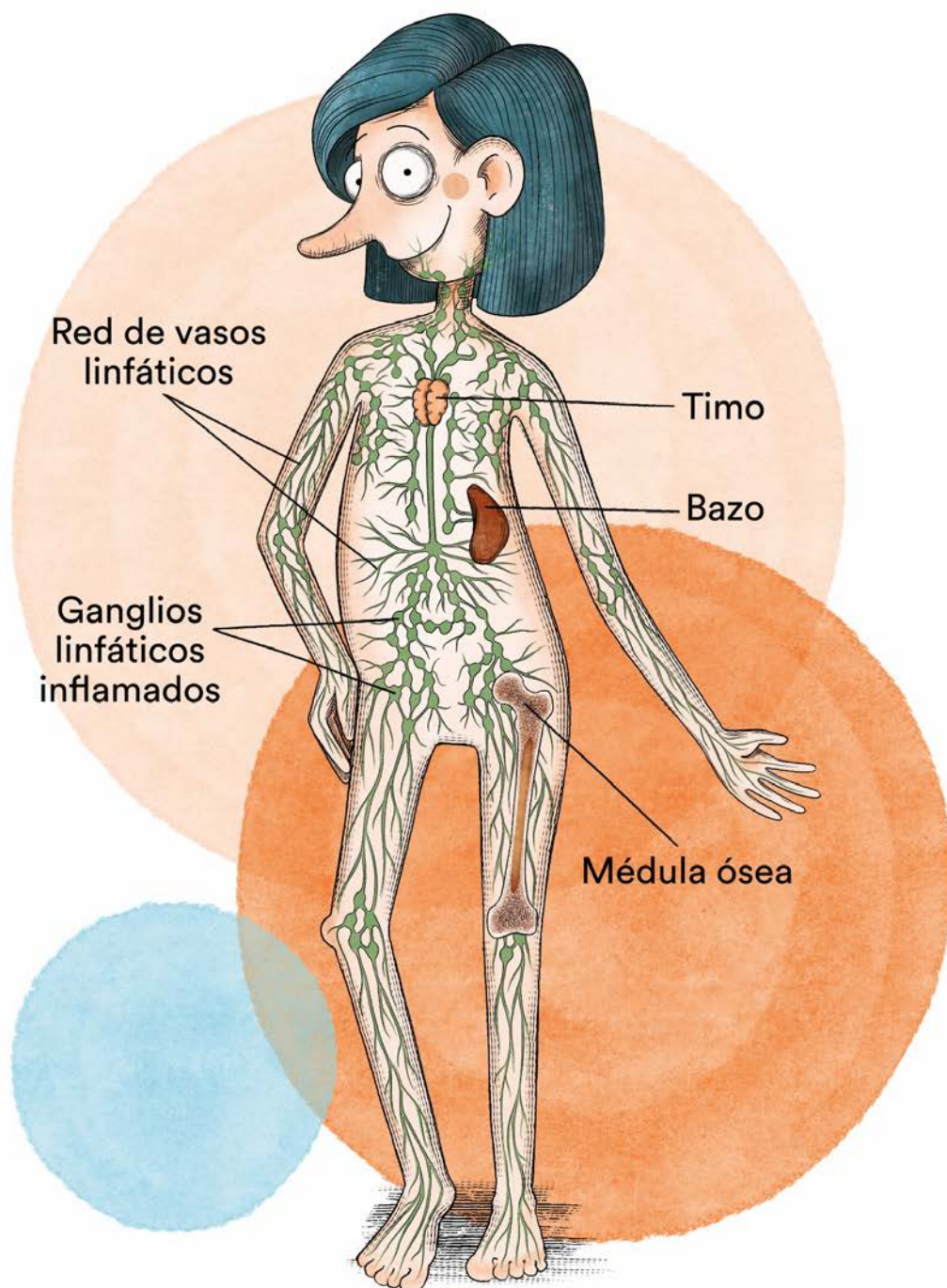
**La leucemia y los linfomas, como otros tipos de cáncer, no son contagiosos.**

A menudo, el linfoma linfoblástico de células T se origina en el **timo** y forma una masa detrás del esternón y frente a la tráquea. Esto puede causar **problemas al respirar**, lo que puede ser el primer síntoma del linfoma para muchos pacientes. Puede crecer muy rápidamente, de modo que necesita ser diagnosticado y tratado rápidamente.

El 70% de los pacientes en el diagnóstico también pueden presentar afectación e inflamación de los ganglios, especialmente en clavícula, cervicales y axilas. También puede verse afectada la médula ósea y el sistema nervioso central, aunque en una menor parte de los pacientes.

Otros síntomas que pueden ocurrir son comunes al resto de linfomas.

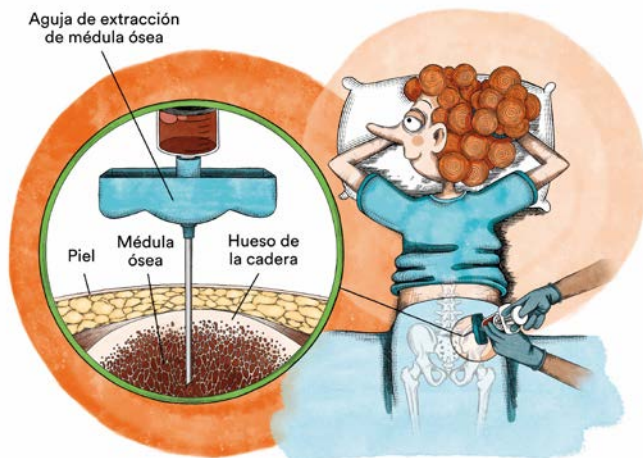
# El sistema linfático



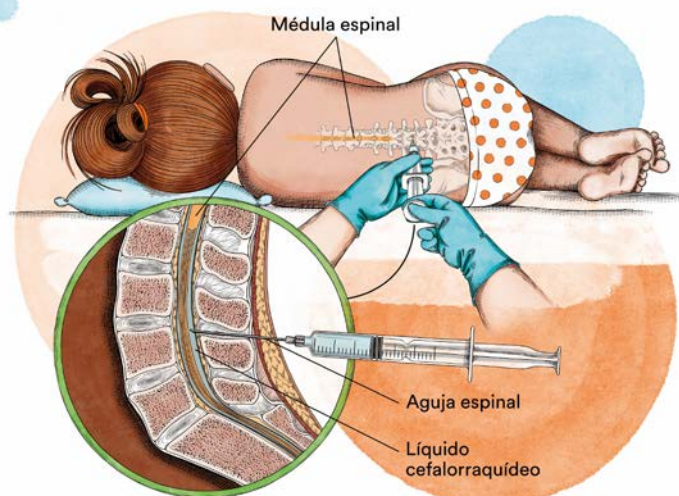
Para el diagnóstico del linfoma linfoblástico, por su similitud con la leucemia aguda linfoblástica son importantes **el estudio medular (aspirado y biopsia de médula ósea,** para descartar que no se trate realmente de una leucemia aguda linfoblástica) y la **punción lumbar** para descartar infiltración del sistema nervioso central, relativamente común en este tipo de linfoma.

En la analítica, como ocurre con los linfomas más agresivos, pueden encontrarse valores muy elevados de lactato deshidrogenasa (LDH), uratos y, en ocasiones, datos de lisis tumoral espontánea (acidosis metabólica, niveles altos de potasio y fosfato, hipocalcemia e insuficiencia renal de grado variable) por el crecimiento tan rápido y destrucción de las células, sobre todo cuando se inicia el tratamiento, dado que son muy sensibles a la quimioterapia.

### Aspirado de médula



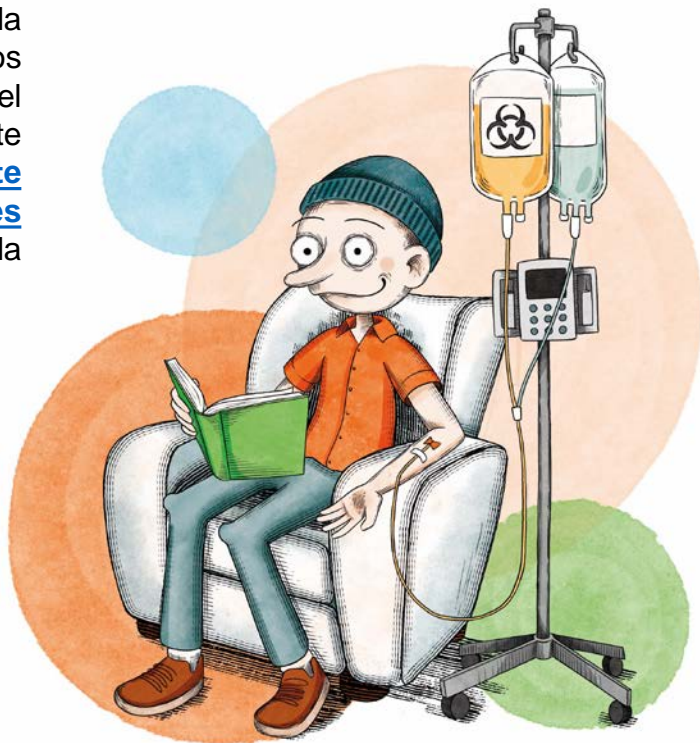
### Punción lumbar



## ¿Cuál es el tratamiento del linfoma linfoblástico?

El linfoma linfoblástico crece rápidamente pero su pronóstico ha cambiado totalmente desde que **los pacientes se tratan con pautas similares a las utilizadas en la leucemia linfoblástica aguda**, con profilaxis del sistema nervioso central.

El tratamiento se basa en quimioterapia intensiva y profilaxis del sistema nervioso central con quimioterapia intratecal (la administración de los fármacos antineoplásicos directamente en el líquido cefalorraquídeo mediante punción lumbar). El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos estaría indicado si la enfermedad recae.



## ¿Qué probabilidades de curación tiene un paciente de linfoma linfoblástico?

El pronóstico de los pacientes afectados de linfoma linfoblástico varía sustancialmente en función de diversos factores de riesgo. La edad, la cantidad inicial de linfoblastos, la presencia de localizaciones extramedulares (mediastino, sistema nervioso, testículos), la presencia de anomalías genéticas y, muy en especial la lentitud en la obtención de la remisión completa tras el tratamiento inicial son parámetros predictivos de un pronóstico desfavorable.

Con todo, el parámetro pronóstico más importante en el momento actual es **la cantidad de enfermedad residual que tienen los pacientes tras el tratamiento de inducción y el de consolidación.**

El pronóstico de los pacientes con linfoma linfoblástico ha cambiado totalmente desde que los pacientes se tratan con pautas similares a las utilizadas en la leucemia linfoblástica aguda, con profilaxis del sistema nervioso central. **Se han descrito largas supervivencias de hasta el 80% en niños y hasta el 60% en adultos\*.**

*\* Estas cifras son valores estadísticos promedios que en ningún caso pueden aplicarse a casos individuales ya que la evolución de cada paciente depende absolutamente de su estado, su edad y las posibles complicaciones que se presenten.*

### Enlaces de interés sobre el linfoma linfoblástico:

[El linfoma en niños.](#) St Jude Children's Research Center

[El linfoma no-Hodgkin en niños y adolescentes.](#) St Jude Children's Research Center

[Tratamiento del linfoma no-Hodgkin infantil.](#) National Cancer Institute



## ¿Qué es el linfoma de Burkitt y a quién afecta?

El linfoma Burkitt, también conocido como linfoma de células pequeñas no hendidas, es un tipo de **linfoma agresivo no-Hodgkin que afecta principalmente a niños y adolescentes o adultos jóvenes.**

En adultos es una entidad poco frecuente que representa menos del 1% de los linfomas. Se presenta con más frecuencia en varones, por lo general, en las edades de 5 a 10 años.

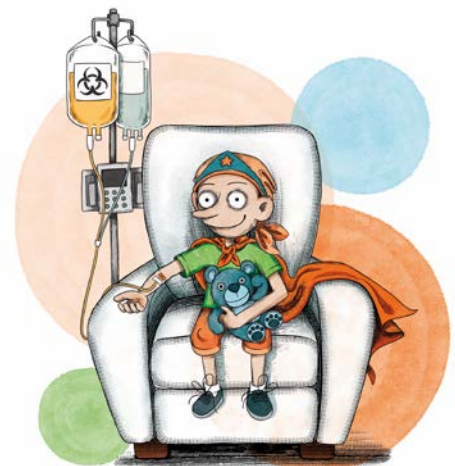
**Hay tres tipos principales de linfoma de Burkitt: el esporádico, el endémico y el relacionado con la inmunodeficiencia.**

El linfoma de Burkitt esporádico se presenta en todo el mundo, el linfoma de Burkitt endémico se presenta en África central y el linfoma de Burkitt relacionado con la inmunodeficiencia se observa con mayor frecuencia en los pacientes infectados por el virus del VIH. Algunas formas del linfoma de Burkitt están relacionadas con el **virus Epstein-Barr**. Su nombre se debe al médico Denis Parsons Burkitt quien, trabajando en el África ecuatorial, describió la enfermedad en 1956.

- **La variante esporádica del linfoma de Burkitt** (también conocida como la variante no-africana) está asociada a una infección por el virus Epstein-Barr.

- La variante endémica (o africana) del linfoma de Burkitt ocurre en África ecuatorial o central. Es el cáncer más frecuente entre niños de esa región del mundo. Por lo general, estos niños también tienen una infección crónica por malaria y se piensa que ésta podría ser la razón por la que se ha reducido la resistencia al virus Epstein-Barr. Los niños africanos generalmente desarrollan este linfoma en la mandíbula o en otros huesos faciales.

- La variante del linfoma de Burkitt asociada a inmunodeficiencia está relacionada en especial al virus del VIH o por una inmunodeficiencia debida a un trasplante previo o en casos de que un paciente esté recibiendo medicamentos inmunosupresores.



**El linfoma de Burkitt se inicia en los linfocitos B.** Como hemos comentado anteriormente, algunos tipos de linfoma de Burkitt se asocian a una infección producida por el virus de Epstein-Barr o a un sistema inmunitario debilitado. El linfoma de Burkitt también puede resultar de una translocación cromosómica que afecta al gen Myc. Una translocación cromosómica significa que el cromosoma se ha roto. En el linfoma de Burkitt afecta al cromosoma 8 (locus del gen Myc). La variante más frecuente, en el 80% de los casos, es la traslocación del cromosoma 8 al 14 — t(8;14).

En muchos otros tipos de linfoma de Burkitt no existe una causa clara por la que se desarrolla.

Respecto a la clínica de linfoma de Burkitt, según el tipo, el paciente podría notar **una inflamación de los ganglios linfáticos en la cabeza y cuello.** Esta inflamación es frecuentemente indolora, pero crece de forma muy rápida. En el caso del esporádico, comienza en el abdomen y la zona del vientre con fuertes dolores, vómitos y náuseas.

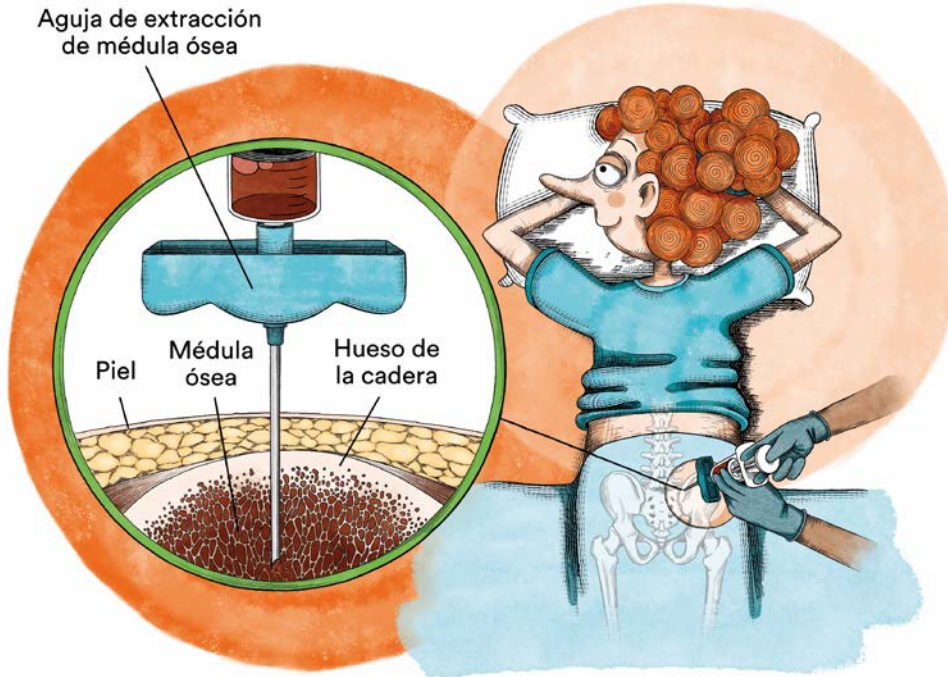
Estas son las dos zonas más comunes, pero también se puede iniciar en otras zonas del aparato digestivo, como páncreas e hígado; excretor, como riñones; reproductivo como testículos y ovarios, y también en el cerebro o líquido cefalorraquídeo.

Además, se pueden dar cualquiera de los síntomas referidos para los linfomas no Hodgkin (LNH).

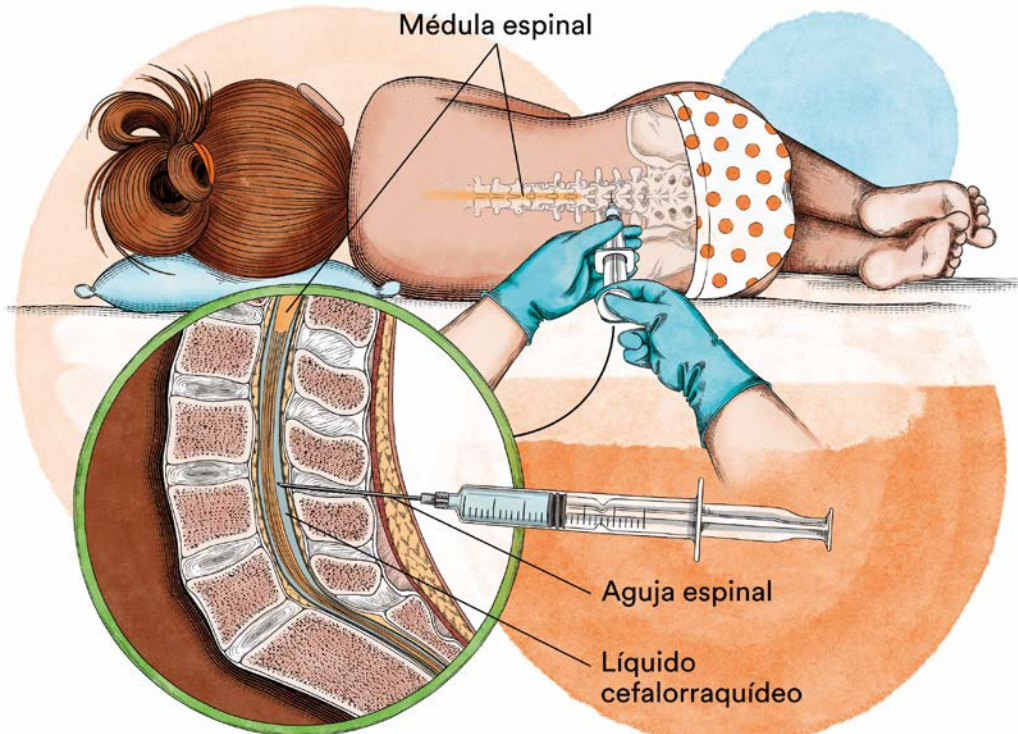
Respecto al diagnóstico del linfoma de Burkitt, uno de los problemas es que, en función de la zona afectada, puede costar diferenciar la enfermedad de otras que generan, por ejemplo, oclusión intestinal y dolores de vientre.

Como ocurría con el linfoma linfoblástico, **el estudio de medular y la punción lumbar son pruebas imprescindibles en este tipo de linfoma tan agresivo.** Analíticamente pueden objetivarse citopenias si hay infiltración de la médula ósea, mientras que en la bioquímica destacan valores elevados de lactato deshidrogenasa (LDH), uratos y, en ocasiones, datos de lisis tumoral espontánea (acidosis metabólica, niveles altos de potasio y fosfato, hipocalcemia e insuficiencia renal de grado variable) por el crecimiento tan rápido y destrucción de las células, sobre todo cuando se inicia el tratamiento, dado que son muy sensibles a la quimioterapia.

## Aspirado de médula



## Punción lumbar





## ¿Cuál es el tratamiento del linfoma de Burkitt?

**Sin tratamiento, el linfoma de Burkitt es rápidamente mortal.** De hecho, es uno de los tipos de cáncer que se disemina más rápido. Por ello, **los hematólogos inician rápidamente tratamiento de [quimioterapia intensiva](#) que incluye también quimioterapia intratecal** (la administración de los fármacos antineoplásicos directamente en el líquido cefalorraquídeo mediante punción lumbar).

A la quimioterapia le puede acompañar otros tratamientos, como la [radioterapia](#) sobre la zona afecta. Debido a su rápido crecimiento y a que tiene un alto riesgo de lisis tumoral con el inicio de la quimioterapia, el tratamiento es urgente y se inicia con una pre-fase (previo al tratamiento intensivo) que incluye ciclofosfamida y esteroides, junto con un tratamiento de soporte basado en hiperhidratación, alopurinol y, en caso de alto riesgo de lisis tumoral [enfermedad voluminosa o LDH > 10 veces el límite superior, hiperuricemia (> 8 mg/dl) y/o insuficiencia renal], debe considerarse el uso de rasburicasa (Fasturtec®) (0,2 mg/kg y día, 3-5 días).

Posteriormente seguirán un número de 6-9 bloques de quimioterapia intensiva que contienen fármacos como la ciclofosfamida, citarabina y metrotexate, entre otros, asociados a Rituximab, y administrados cada 2-3 semanas.

En algunos casos, poco frecuentes, en el caso de linfoma esporádico, es necesario realizar una intervención quirúrgica para extirpar segmentos de intestino obstruidos o perforados.

## ¿Qué probabilidades de curarse tienen los pacientes con linfoma de Burkitt?

El tratamiento actual, si es empleado tras un diagnóstico precoz, **puede conseguir la curación de más del 80% de los casos.**

### [Enlaces de interés sobre el linfoma de Burkitt:](#)

[El linfoma en niños.](#) St Jude Children's Research Center

[El linfoma no-Hodgkin en niños y adolescentes.](#) St Jude Children's Research Center

[Tratamiento del linfoma no-Hodgkin infantil.](#) National Cancer Institute

[Protocolo PETHEMA BURKIMAB](#)

# El linfoma de células B extraganglionar tipo MALT

## ¿Qué es el linfoma de células B extraganglionar tipo MALT a quién afecta?

Los linfomas no Hodgkin extraganglionares tipo MALT son una forma rara de linfomas indolentes (de evolución lenta) de tipo B, suponen alrededor del 7-10% de los linfomas no Hodgkin de tipo B y hasta el 50% de los linfomas que afectan primariamente al estómago. 'Extraganglionar' se refiere a que el sitio primario de presentación del linfoma es fuera de los ganglios linfáticos.

El MALT es un tejido linfoide asociado a las mucosas y se localiza en unas áreas específicas: mucosas de los ojos, del intestino, etc. Por ejemplo, en las placas de Peyer, unas regiones en forma de cúmulos de tejido linfático que recubren interiormente las paredes del intestino delgado. Son zonas del sistema inmune donde hay una gran cantidad de células inmunes, sobre todo linfocitos y células dendríticas. El término "MALT" es el acrónimo de "tejido linfoide asociado a mucosas" (*mucosa associated lymphoid tissue*, en inglés).

La mayoría de los casos se presentan en adultos con una edad mediana de 60 años, con un discreto predominio del sexo femenino.

Respecto a las causas del linfoma de MALT; su desarrollo habitualmente es precedido de un proceso inflamatorio crónico el cual produce el reclutamiento de linfocitos hacia el sitio de inflamación formando tejido linfoide de características similares a las placas de Peyer. La infección por una bacteria que infecta el epitelio gástrico humano, habitualmente *Helicobacter pylori* (en el 90% de los casos), hace aparecer el tejido MALT en forma de gastritis folicular y, a partir de ella, se pueden dar cambios moleculares que podrían conducir al linfoma MALT.

Existen otras formas de linfomas MALT que se han relacionado con otras infecciones como:

- Linfomas MALT cutáneos y *Borrelia burgdorferi*
- Linfomas oculares y *Chlamydia psittaci*
- Linfoma intestinal y *Campylobacter jejuni*

Otros padecimientos autoinmunes como el síndrome de Sjögren o la tiroiditis de Hashimoto también presentan más riesgo de desarrollar linfomas MALT que en personas libres de patologías autoinmunes.

Respecto a la clínica particular del linfoma de MALT; los pacientes acostumbran a acudir al médico con **síntomas gástricos**: ardor de estómago, hemorragia, dolor epigástrico o abdominal. Este tipo de linfoma acostumbra a permanecer localizado, pero eventualmente puede extenderse a otras zonas como los pulmones, los intestinos o la médula ósea. **En el 10% de los pacientes con linfoma MALT, la enfermedad se transforma en un linfoma agresivo de mal pronóstico.**

En cuanto al **diagnóstico**, además de las pruebas comunes al resto de linfomas no Hodgkin (LNH), en los linfomas MALT gástricos, se debe realizar además una **fibrogastroscoopia con múltiples biopsias de las diferentes regiones gástricas**. Es importante llevar a cabo asimismo un **estudio eco endoscópico** que permita evaluar la profundidad de la infiltración por el linfoma; ello se ha relacionado directamente con la respuesta al tratamiento.

**La búsqueda de Helicobacter pylori es obligatoria en el linfoma MALT gástrico.**

Además del estudio morfológico e inmunofenotípico habitual, se recomienda realizar un **análisis citogenético** para detectar las alteraciones citogenéticas más habituales: t(11;18), t(14;18), t(1;14) y la t(3;14).

## ¿Cuál es el tratamiento del linfoma de células B extraganglionar tipo MALT?

En los casos de linfoma MALT gástricos localizados, **la erradicación de la bacteria Helicobacter pylori (presente en la gran mayoría de los casos) mediante antibióticos, consigue la desaparición del linfoma a nivel microscópico en la mayoría de los casos, aunque las respuestas pueden ser lentas.** La mayoría de los linfomas MALT gástricos se hallan en estadio localizado en el momento. La estrategia terapéutica inicial comúnmente aceptada es el **tratamiento antibiótico combinado con inhibidores de bomba de protones**. El esquema terapéutico más utilizado es claritromicina, amoxicilina y omeprazol. Existen otras pautas de rescate para aquellos casos en que el germen sea resistente al tratamiento de primera línea.

Si la enfermedad no se resuelve o no está limitada a estómago, será preciso asociar **inmunoquimioterapia**, normalmente basada en agentes como clorambucil, fludarabina, bendamustina o combinaciones tipo CHOP, asociadas a Rituximab (anticuerpo monoclonal contra el receptor CD20 que presentan específicamente las células linfoides neoplásicas).

Una vez alcanzada, la remisión se mantiene estable en el 90% de los casos. La radioterapia también se ha mostrado efectiva en este tipo de linfomas y puede aplicarse de forma local en la zona afectada por el linfoma.

## ¿Qué probabilidades de curación tienen los pacientes de linfoma de células B extraganglionar tipo MALT?

La mayoría de los linfomas tipo MALT tienen un curso indolente y responden a terapias locales dirigidas, tales como la erradicación del *Helicobacter pylori*, la cirugía o radioterapia, con una supervivencia a 5 años del 90 %.

### Enlaces de interés sobre el linfoma de células B extraganglionar tipo MALT:

[Linfoma MALT](#). GONZALO GUTIÉRREZ-GARCÍA Y ARMANDO LÓPEZ-GUILLERMO

Servicio de Hematología. Hospital Clínic.  
Barcelona. España



# El linfoma anaplásico de células grandes

## ¿Qué es el linfoma anaplásico de células grandes?

El linfoma anaplásico de células grandes (ALCL en sus siglas en inglés) es un tipo de linfoma no-Hodgkin de células T poco frecuente y agresivo, perteneciente al grupo de los trastornos linfoproliferativos CD30 positivo, que afecta a los ganglios linfáticos y regiones extraganglionares.

Según la expresión de una proteína denominada quinasa del linfoma anaplásico (ALK) se clasifica en dos grupos: ALK positivo y ALK negativo.

El linfoma anaplásico de células grandes representa aproximadamente el 3% de los linfomas no-Hodgkin en adultos y del 10% al 20% de los linfomas en la infancia. **El subtipo ALK positivo suele afectar a niños y adultos jóvenes. El subtipo ALK negativo es más común en pacientes de más de 40 años.**

Su causa es desconocida. En el subtipo ALK positivo, existe una sobreexpresión del gen ALK (2p23) del receptor de tirosinquinasa del linfoma anaplásico como consecuencia de la translocación t(2;5)(p23;q35).

Clínicamente, el linfoma anaplásico de células grandes se caracteriza por la afectación de los ganglios periféricos, mediastínicos o abdominales. Se manifiesta por la **aparición de ganglios linfáticos de gran tamaño**, pero indoloros, especialmente en las regiones cervical y axilar. Puede también diseminarse hacia regiones extraganglionares como huesos, médula ósea, tejido subcutáneo, pulmones, bazo e hígado. Los síntomas generales incluyen pérdida del apetito y cansancio, así como fiebre, pérdida de peso y/o sudoración nocturna (síntomas B).

Respecto al diagnóstico, las purgas generales no difieren del resto de linfomas siendo **esencial diferenciar el linfoma anaplásico de células grandes con otros linfomas que también expresan CD30, como el linfoma de Hodgkin o los linfomas periféricos T.**

En el examen histopatológico e inmunohistoquímico de la biopsia ganglionar, se encuentran unas células atípicas de gran tamaño que expresan el antígeno CD30, pero también otros como los antígenos CD3, CD5 o CD2 (especialmente en el subtipo ALK negativo). **En el subtipo ALK positivo, la proteína ALK se detecta mediante por inmunohistoquímica.**

## ¿Cuál es el tratamiento del linfoma anaplásico de células grandes?

Este **linfoma de rápido crecimiento** principalmente afecta a los ganglios linfáticos y se trata con regímenes de **quimioterapia**, como CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona) o CHOEP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, etopósido, y prednisona).

Los pacientes con anomalía ALK suelen tener una respuesta favorable a este tratamiento. Otra alternativa podría ser la combinación quimioterapéutica de ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona junto con el anticuerpo monoclonal brentuximab vedotin (Adcetris®) para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes sistémico sin tratamiento previo o en combinación con ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona. Los médicos también podrían recomendar **radioterapia** para algunos pacientes en estadios I y II.

**Este linfoma a menudo responde bien al tratamiento y la supervivencia a largo plazo es común, especialmente si las células del linfoma tienen demasiada proteína ALK.**

Si las células carecen de la proteína ALK o si el linfoma regresa después del tratamiento inicial, tal vez los pacientes necesiten tratamientos más intensivos, entre ellos, quimioterapia de dosis altas seguida de un **trasplante de células madre**.

El crizotinib (Xalkori®) está aprobado para el tratamiento de pacientes pediátricos de 1 año de edad en adelante y adultos jóvenes que tienen linfoma anaplásico de células grandes sistémico con anomalía de ALK (ALK+), en casos de recaída o refractarios.



## ¿Qué probabilidades de curación tienen los pacientes con linfoma anaplásico de células grandes?

Con tratamiento, los pacientes subtipo ALK-positivo (supervivencia a 5 años del 70-80%) tienen un pronóstico mejor que los pacientes subtipo ALK-negativo (supervivencia a 5 años del 33-49%). Las recidivas confieren peor pronóstico.

## Linfoma anaplásico de células grandes asociado a implantes mamarios (BIA-ALCL)

En 1995 se publicó el primer artículo que relacionaba el linfoma anaplásico de células grandes al hecho de llevar implantes mamarios (LACG-AIM). **Es importante tener en cuenta que esta es una entidad muy infrecuente.**

En estos casos, el linfoma se desarrolla alrededor de la cápsula periprotésica (alrededor de la prótesis) y en el fluido que rodea al implante.

Por lo general se trata con éxito mediante la retirada del implante con capsulectomía completa (intervención que consiste en la extirpación de la cápsula peri protésica, envoltura fibrosa que crea el organismo alrededor de las prótesis de mama tras un aumento de pecho).

[Más información en la Agencia Española del Medicamento.](#)

### Enlaces de interés sobre el linfoma anaplásico de células grandes:

[¿Cómo entender el linfoma anaplásico de células grandes? Lymphoma Foundation](#)



## ¿Qué son los linfomas periféricos T?

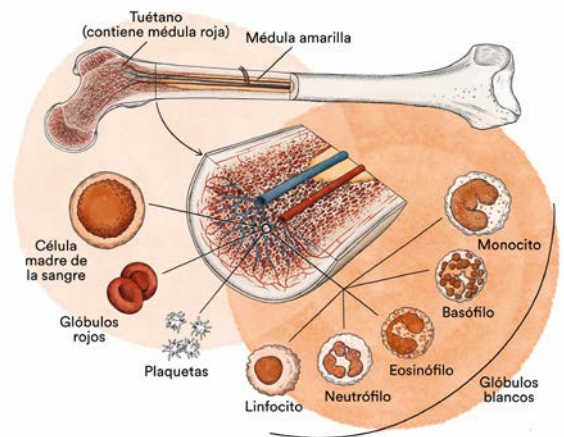
Los linfomas periféricos T son un grupo heterogéneo de linfomas no Hodgkin de diagnóstico complejo e incidencia relativamente reducida (representan el 10-15% de los linfomas no Hodgkin en el mundo occidental). Son entidades infrecuentes y acostumbran a tener un curso agresivo y rápido.

En su globalidad, representan alrededor del 10% de todos los linfomas no hodgkinianos y acostumbran a afectar a personas de más de 60 años, aunque a veces pueden identificarse en niños y en adultos jóvenes.

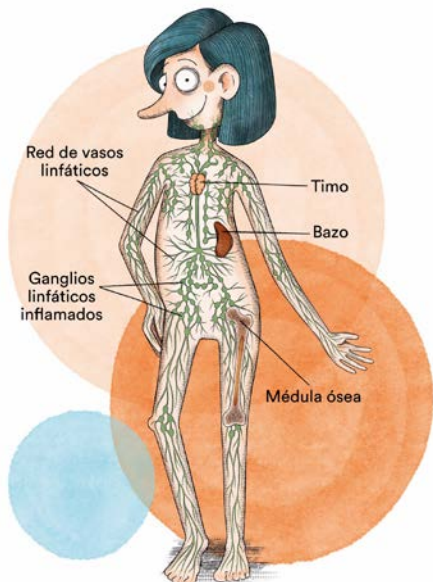
Para entender qué son los linfomas periféricos T es importante entender cómo y dónde madura un **linfocito T**.

Recordemos que los linfocitos T son una parte fundamental del sistema inmunitario del cuerpo humano y se forman, como los linfocitos B, en la médula ósea. Pero después, los linfocitos T se van al **timo** a madurar.

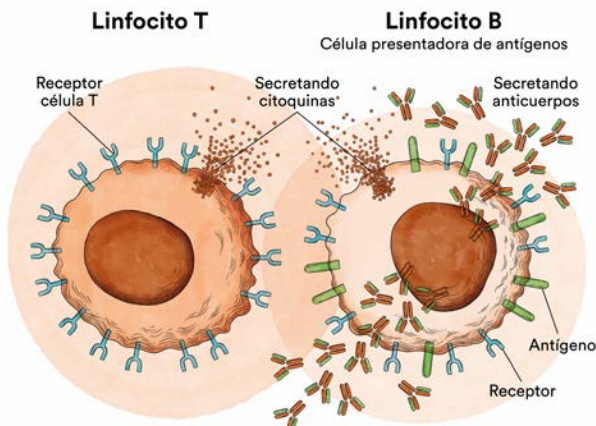
### La médula y sus componentes



### El sistema linfático



### Células del sistema inmune adaptativo:





Estos linfocitos T inmaduros que van al timo y allí maduran se denominan **timocitos**. Después, estos linfocitos pasarán a la sangre y sistema linfático (se van a la periferia) hasta que serán activados cuando contactan con un antígeno específico. **Se denominan linfocitos T activados y serán los responsables de la inmunidad celular, destruyendo células extrañas o activando a otras células para mejorar la inmunidad.**

**Los linfomas T periféricos aparecen en estos linfocitos T ya maduros que han migrado desde el timo hacia la periferia y son encargados de la respuesta inmune celular.**

A pesar de que hay más de 20 subtipos de linfomas periféricos T, la clasificación de la Organización Mundial de la Salud divide los linfomas periféricos T en dos grandes grupos:

**1. los linfomas periféricos T de predominio nodal** (ganglios linfáticos afectados).

En este grupo, los linfomas periféricos T más habituales son el linfoma T anaplásico, el linfoma T angioinmunoblástico y los linfomas T periférico no especificados.

- **el linfoma T anaplásico:** este tipo de linfoma, en general, tiene el mejor pronóstico de estos linfomas T periféricos nodales. Una característica típica de estos linfomas, que sirve para el diagnóstico es la expresión en la superficie celular de la célula del linfoma del antígeno CD30. *Ver apartado anterior Linfoma anaplásico de células grandes.*

- **el linfoma T angioinmunoblástico:** constituye alrededor del 20% de los linfomas periféricos T.

- **los linfomas T periféricos no especificados:** es una entidad heterogénea en la que se incluyen los linfomas T que no se han podido clasificar. Es por tanto un ‘cajón de sastre’ que representa alrededor de un 55% de estos linfomas T periféricos y es el linfoma T más frecuente en los países occidentales.

**2. los linfomas periféricos T de predominio extra-nodal** (hay otros órganos extraganglionares, “no linfáticos” afectados: piel, hígado, bazo, intestino...). En este grupo, los más numerosos son los de tipo cutáneo.

*Explicaremos los linfomas cutáneos T aparte en el siguiente apartado.*

Entre las otras localizaciones no cutáneas, y aunque son entidades infrecuentes, predominan:

- **el linfoma T enteropático:** afecta predominantemente a adultos a partir de 50-60 años con una historia de enfermedad celíaca. Su curso clínico se localiza en el intestino delgado y es agresivo.
- **el linfoma T de tipo paniculítico:** se forma en los nódulos subcutáneos y afecta principalmente a mujeres de edad avanzada.
- **linfoma T hepatoesplénico:** afecta preferentemente a varones jóvenes y se presenta con un aumento de bazo e hígado (hepatoesplenomegalia).

**Las causas de los linfomas T son desconocidas.**

Respecto a los síntomas, depende de cada tipo de linfoma especificado anteriormente, ya que la afectación puede ser ganglionar o extraganglionar (como ocurre en el enteropático, en el paniculítico o en el de tipo hepatoesplénico)

Respecto al diagnóstico y estudio de extensión, es común al resto de linfomas no Hodgkin (LNH) siendo esencial la biopsia del ganglio y/o del tejido afecto, con estudio de inmunofenotipo, citogenético y molecular (estos dos últimos sobre todo importantes para el linfoma anaplásico).

Por otro lado, a cada persona se le categoriza en un grupo de riesgo pronóstico según la puntuación de un score llamado **IPI (índice pronóstico internacional)** que le corresponde y que considera las siguientes variables:

Factores para un pronóstico favorable	Factores para un pronóstico adverso
Tener 60 años de edad o menos.	Tener más de 60 años.
Estadio I y II	Estadio III y IV
No hay linfoma fuera de los ganglios linfáticos, o el linfoma está sólo en un área fuera de los ganglios linfáticos.	Hay linfoma en más de un órgano del cuerpo fuera de los ganglios linfáticos.
Estado general de la persona: puede funcionar y desenvolverse normalmente	Estado general de la persona: necesita mucha ayuda con las actividades diarias
LDH sérica normal	LDH sérica alta

## ¿Cuál es el tratamiento de los linfomas periféricos T?

En este apartado vamos a considerar los linfomas periféricos T en general y, más abajo, añadiremos características propias de cada uno.

En general, para la mayoría de linfomas periféricos T se utilizan tratamientos con [quimioterapia convencional combinada](#): como la quimioterapia con régimen CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) o CHOEP (clofosfamida, doxorubicina, vincristina, etopósido y prednisona), administrados cada 2-3 semanas hasta un total de 6 ciclos.

En la mayoría de los casos de linfomas periféricos T de desarrollo nodal (la enfermedad se encuentra dentro de los ganglios linfáticos) se utilizarán combinaciones de quimioterapia (ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona) junto con **brentuximab vedotina** (Adcetris®). El brentuximab vedotina es un anticuerpo monoclonal dirigido a CD30 y, por tanto, indicado en los linfomas que expresan dicha molécula como puede ser el linfoma angioinmunoblástico de células T y el linfoma periférico de células T sin otra especificación.

En casos de refractariedad o recaída, **no se han establecido todavía protocolos estándar** pero se están probando distintos medicamentos en forma de ensayo clínico.

Algunos regímenes terapéuticos de uso común para los casos de recaída o refractarios de la enfermedad son:

- **ICE**: ifosfamida, carboplatino, etopósido
- **DHAP**: dexametasona, cisplatino, citarabina
- **ESHAP**: etopósido, metilprednisolona, citarabina, cisplatino
- **GemOx**: gemcitabina, oxaliplatino
- **GDP**: gemcitabina, dexametasona, cisplatino
- **GVD**: gemcitabina, vinorelbina, doxorubicina liposomal

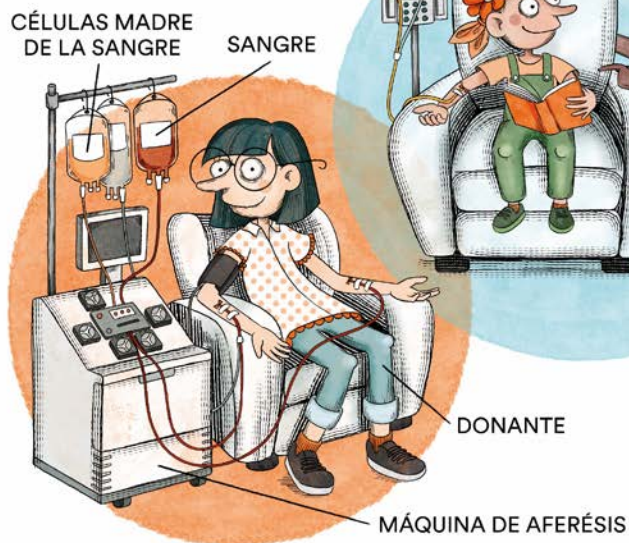
Algunos pacientes con linfoma periférico de células T pueden beneficiarse de someterse, después de la quimioterapia inicial, a un [trasplante autólogo de células madre](#), como serían los pacientes considerados de alto riesgo, hasta los 70 años, y con una enfermedad quimio-sensible (es decir, que haya hecho respuesta al tratamiento previo de quimioterapia).

El **trasplante alogénico** (de donante) se reserva en pacientes jóvenes (<70 años) tras una recaída en subtipos agresivos de linfomas T.

## Trasplante de médula ósea alogénico

1.

Células madre sanguíneas extraídas de un donante



2.

Paciente recibe tratamiento que destruye sus progenitores de la médula



3.

Paciente recibe las células madre del donante



Repasemos ahora los diferentes tipos de linfomas periféricos T más habituales y su estrategia de tratamiento concreta.

### **1. los linfomas periféricos T de predominio nodal (ganglios linfáticos afectados):**

- **el linfoma T anaplásico:** *Ver apartado anterior Linfoma anaplásico de células grandes.*
- **el linfoma periférico T sin otra especificación:** su curso es agresivo y requiere de tratamiento inmediato. En todos los pacientes se debe evaluar si hay expresión de CD30 en las células afectadas, ya que en tal caso estaría indicado el brentuximab vedotina en combinación con la quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona).
- **el linfoma angioinmunoblástico de células T:** El brentuximab vedotina está aprobada para el tratamiento del linfoma angioinmunoblástico de células T con expresión de CD30, en casos sin tratamiento previo, en combinación con ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona. Algunos pacientes reciben tratamiento con la [quimioterapia](#) estándar, seguida de un [trasplante autólogo de células madre](#). El uso de nuevas combinaciones de medicamentos quimioterapéuticos, ya sea con o sin un trasplante de células madre, se está evaluando en ensayos clínicos.

### **2. los linfomas periféricos T de predominio extra-nodal:**

- **el linfoma T enteropático (o Linfoma de células T asociado a enteropatía o linfoma intestinal de células T):** incluye regímenes de quimioterapia como CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona) o regímenes más intensivos. El tratamiento puede incluir cirugía en el intestino y un [trasplante autólogo de células madre](#). En estos pacientes se recomienda una dieta sin gluten.
- **el linfoma T de tipo paniculítico:** habitualmente el tratamiento que se usa es de menos intensidad (dosis bajas de metotrexato o terapia inmunosupresora).
- **linfoma T hepatoesplénico:** incluye regímenes de quimioterapia como CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona) y, en la mayoría de los casos, un trasplante autólogo de médula ósea. Si hay recaída o en pacientes en los que se logra la remisión, se puede incluir el trasplante alogénico de células madre.

## ¿Qué probabilidades de curación tienen los pacientes con linfomas periféricos T?

En comparación con los linfomas de tipo B, **los linfomas de tipo T tienen, en general un pronóstico más pobre.** Por su poca prevalencia y su pronóstico complicado (a excepción del linfoma anaplásico ALK+ o los linfomas T cutáneos), **los linfomas periféricos T representan actualmente un reto para la investigación.** De forma global, la terapia convencional ofrece un 20-30% de prolongada supervivencia. A pesar de ello, actualmente se están desarrollando numerosos **ensayos clínicos** que deben tenerse en cuenta.

Como comentábamos anteriormente, algunos tipos de linfoma periférico de células T están asociados con mayor frecuencia a mejores pronósticos que otros. Entre ellos se incluyen: el linfoma anaplásico de células grandes (ALCL, por sus siglas en inglés) con anomalía de ALK (la sigla en inglés de quinasa del linfoma anaplásico) y el linfoma anaplásico de células grandes sin anomalía de ALK, cuando se trata con brentuximab vedotina y quimioterapia.

Así como el linfoma extraganglionar de células NK o células T en casos de enfermedad localizada, para los que suele recomendarse radioterapia localizada y quimioterapia basada en una antraciclina.

### Enlaces de interés sobre linfomas periféricos T:

[¿Cómo entender el linfoma anaplásico de células grandes?](#) *Lymphoma Foundation*

[Linfomas periféricos T.](#) *Leukemia & Lymphoma Society*



# Los linfomas cutáneos T: Micosis fungoide y Síndrome de Sézary

## ¿Qué son los linfomas cutáneos T?

Existen varios tipos de linfoma cutáneo de células T. **El tipo más frecuente es la Micosis fungoide (MF) y el más grave, el Síndrome de Sézary (SSZ).** Nos detendremos en este apartado en estos dos subtipos que representan alrededor del 75-80% de todos los linfomas cutáneos T.

La **Micosis fungoide** es un tipo de linfoma raro diagnosticado a unas 200 personas cada año en España. A pesar de ser infrecuente, es el linfoma cutáneo más habitual y representa aproximadamente el 50% de los nuevos diagnósticos de linfomas cutáneos.

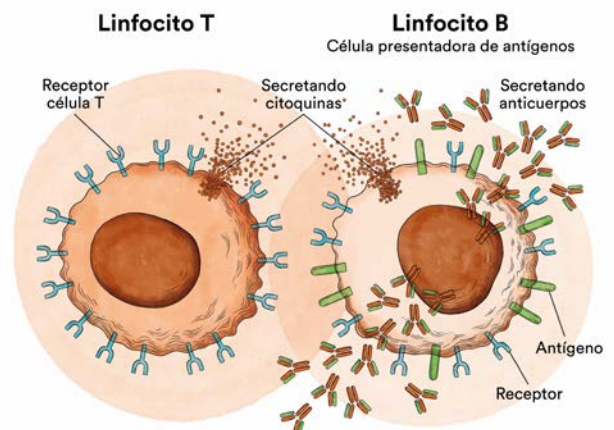
La Micosis fungoide (MF) afecta por igual a los dos sexos. Hasta hace algunos años se decía que afectaba sobre todo en etapas avanzadas de la vida, a partir de los 50-60 años. Con los nuevos métodos diagnósticos, cada vez se diagnostica a pacientes más jóvenes y con lesiones iniciales.

**Los linfomas cutáneos de células T son un tipo de linfoma no Hodgkin de células T de curso crónico en los que los linfocitos T se vuelven anómalos y empiezan a atacar a la piel. Estos linfomas se llaman “primarios cutáneos” porque su primera manifestación es en la piel.**

**El Síndrome de Sézary es un tipo agresivo de linfoma cutáneo T que se manifiesta además en la sangre . Puede proceder de una Micosis Fungoide previa.**

**El Síndrome de Sézary (SSZ)** afecta sobre todo a personas entre 60 y 70 años. Afecta más a los hombres que a las mujeres en una proporción de 2/1. La Sociedad Internacional de Linfomas Cutáneos (SILC) y la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (OEITC) definen al síndrome de Sézary como la fase leucémica del linfoma cutáneo de células T. Esta variante de linfoma cutáneo de células T se presenta con una incidencia anual de 1/10.000.000 personas. Por lo tanto, en España podríamos decir que se diagnostican de Síndrome de Sézary unas 50 personas cada año.

### Células del sistema inmune adaptativo:



Respecto a las causas, como ocurre con la mayoría de los linfomas, se desconocen. Respecto a la clínica y al diagnóstico, tienen sus particularidades distintivas respecto a otros linfomas, como se detalla a continuación.

### Enlaces de interés sobre linfomas cutáneos T:

[Manual linfomas cutáneos: Cuando el linfoma ataca a la piel](#) Fundación Josep Carreras

[Vídeo: ¿Qué es el linfoma cutáneo?](#) Fundación Más que ideas



## ¿Cuáles son los síntomas de los linfomas cutáneos T?

En la MF, el primer síntoma es habitualmente el enrojecimiento de la piel, llamado eritema, a veces en forma de máculas eritematosas persistentes y descamativas. Tiene un curso indolente (es decir, no es agresivo en cuanto a su desarrollo) pero progresivo en el tiempo. Las manifestaciones iniciales pueden ser muy inespecíficas y persistir así meses y años.

De hecho, se puede confundir con eccemas que no acaban de responder al tratamiento, con problemas de dermatitis de contacto, alergias a ciertas sustancias, psoriasis... siendo necesaria finalmente la biopsia de las lesiones para confirmarlo. Muy rara vez la formación de tumores está presente ya en el inicio de la enfermedad.

Por otro lado, el Síndrome de Sézary se caracteriza por lo que se conoce como **la triada**:

- **Eritrodermia:** es una inflamación de la piel exfoliativa generalizada, que involucra el 90% o más de la piel del paciente. La eritrodermia es potencialmente severa, y los pacientes pueden requerir de hospitalización para controlar y restablecer el equilibrio de líquidos y electrolitos, el estado circulatorio y la temperatura corporal.
- **Linfadenopatía:** inflamación de los ganglios linfáticos.
- **Linfocitos atípicos circulantes (células Sézary):** son linfocitos T atípicos que se observarán en la sangre periférica o sangre circulante.



## ¿Cómo se diagnostican los linfomas cutáneos T?

Las fases de la Micosis fungoide se podrían categorizar en:

- **Fase premicótica:** se presenta sarpullido rojizo y escamoso en partes del cuerpo no expuestas al sol, sobre todo torso. Este sarpullido no produce síntomas y tal vez dure meses o años. Durante esta fase, es muy difícil que el sarpullido se diagnostique como Micosis Fungoide.
- **Fase de manchas:** se presenta sarpullido rojizo y fino que parece un eccema.
- Fase de placas: se presentan pequeños bultos elevados (pápulas) o lesiones duras en la piel, que a veces están enrojecidas.
- Fase tumoral: se forman tumores en la piel. En ocasiones surgen úlceras en estos tumores y se infecta la piel.

En el caso del Síndrome de Sézary (SSZ), para confirmar su diagnóstico se realizan exámenes de laboratorio y de histopatología que es fundamental para detectar las **células de Sézary**.

Son de vital importancia para su diagnóstico las técnicas de inmunohistoquímica e inmunogenética así como el recuento absoluto de células de Sézary ( $\geq 1000/\mu\text{l}$ ).

El Síndrome de Sézary y la Micosis fungoide comparten un sistema de estadificación que se basa en la determinación del grado de afectación cutánea (T), ganglionar (N), Visceral (M) y de la sangre periférica (B).

Desde su revisión por la EORTC/ISCL en 2007, los pacientes con Síndrome de Sézary corresponden a las formas T4 (afectación cutánea de más del 80%) y B2 ( $\geq 1.000$  células de Sézary).

## ¿Cuál es el tratamiento de los linfomas cutáneos T?

En la Micosis fungoide, aparte de los síntomas inespecíficos de las primeras fases, **el tratamiento puede estar dirigido solo a la piel**. No hace falta hacer tratamientos sistémicos o quimioterápicos muy agresivos ya que se ha visto que la supervivencia a la enfermedad es igual, o incluso peor, si los pacientes se tratan agresivamente de entrada, que si se efectúan tratamientos más conservadores.

En las fases más iniciales, los pacientes pueden no requerir ni tratamiento de fototerapia, se pueden usar cremas de corticoides potentes (como el clobetasol) y vigilancia. **La apuesta terapéutica es evitar los efectos secundarios. Es un tratamiento de ‘esperar y ver’.**

Si la enfermedad avanza y el paciente tiene lesiones cutáneas avanzadas, tumorales, aparecen lesiones, ganglios, entonces es necesario realizar un doble tratamiento: por una parte, dirigido a la piel y, por otra parte, extra cutáneo.

**En las guías internacionales, la fototerapia con UVB o PUVA se recomiendan como terapia de primera línea en pacientes con Micosis Fungoide en estadios tempranos y como parte de los tratamientos combinados en estadios más avanzados.** Según el paciente, el especialista decide el tratamiento con rayos UVB o UVA dependiendo del paciente y del tipo de lesiones. El especialista también valorará otros tratamientos como los retinoides orales o tópicos como el bexaroteno, que se usa tanto en las fases iniciales como tratamiento complementario, como en las fases más avanzadas. En pacientes que tienen lesiones muy extensas pero localizadas solo en la piel, también se puede hacer irradiación corporal total con electrones. Sería como un paso más de la fototerapia sin llegar a ser una radioterapia convencional.

La calidad de vida es uno de los principales objetivos. **Es prioritario maximizar los períodos de remisión o de estabilización de la enfermedad, así como reducir al mínimo los efectos del tratamiento y la toxicidad.**

**El tratamiento del SSZ es siempre mixto: para la piel y sistémico, y los resultados generales son pobres y nunca curativos.** El tratamiento estándar consiste en fototerapia ([fotoféresis extracorpórea](#), que consiste es un procedimiento que elimina las células tumorales circulantes) y, [quimioterapia](#) (clorambucilo, metrotrexato y pentostatina):

- Los **corticoesteroides tópicos** se usan para aliviar la sintomatología cutánea (inflamación y picores).
- Los **retinoides**, como el bexaroteno, son medicamentos que se relacionan con la vitamina A y retrasan la multiplicación de ciertos tipos de células cancerosa. en España está aprobado para su uso por vía oral en pacientes con formas avanzadas refractarios al menos a una línea previa de tratamiento. Es un fármaco de actuación lenta con un tiempo a respuesta (mediana) de aproximadamente 20 semanas por lo que se recomienda mantener el tratamiento al menos 6 meses.

- **La fotoquimioterapia extracorpórea o fotoféresis** está aprobada por la FDA en Estados Unidos para el tratamiento de la MF extensa y del SS. En España se utiliza frecuentemente, sola o en combinación. La técnica consiste en la administración oral de 8-metoxipsoraleno (8-MOP), seguida de aféresis leucocitaria con irradiación UVA extracorpórea y reinfusión de las células al paciente (con ello se produce una estimulación del sistema inmune y una eliminación de los linfocitos T tumorales). Es una técnica que requiere un buen acceso de vías periféricas o en su defecto colocar un acceso venoso central. Se puede mantener durante meses o años.

#### Enlace recomendado:

[Manual sobre fotoféresis extracorpórea](#) Fundación Josep Carreras



- **Anticuerpos monoclonales**, es decir, dirigidos a moléculas específicas que expresa el linfoma y que son básicamente:

- \* **Brentuximab vedotina (BV)** tiene una autorización condicional por parte de la EMA (Agencia Europea de Medicamentos), para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma cutáneo de células T (LCCT) CD30+ tras, al menos, un tratamiento sistémico.

- \* **Mogalizumab**, que el primer fármaco que ha recibido la indicación específica por la EMA para el tratamiento del Síndrome de Sézary y la Miosis Fungoide, después de, al menos, un tratamiento sistémico previo. Este fármaco está dirigido frente a una molécula concreta llamada CCR4. Este fármaco sólo se puede dar en centros experimentados. La administración es semanal, los días 1, 8, 15 y 22 del primer ciclo de 28 días, seguido por perfusiones cada dos semanas los días 1 y 15 de cada ciclo subsiguiente de 28 días, hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se recomienda la administración previa de premedicación (antipirético y antihistamínico) para evitar reacciones a la infusión.

- \* **Alemtuzumab**, dirigido frente al CD52, que no tiene indicación pero podría usarse con una solicitud especial.

- \* **Otros fármacos** como Romidepsina o Vorinostat, que de momento no están aprobados en Europa y habría que acceder por uso compasivo.

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos puede indicarse en pacientes jóvenes con enfermedades avanzadas (MF y SSZ) si bien los resultados son limitados por baja tasa de remisiones y elevada mortalidad del procedimiento.

### Trasplante de médula ósea alogénico



## ¿Qué probabilidades tienen de curarse los pacientes con linfomas cutáneos T?

La Micosis fungoide no es una enfermedad curable hoy en día. La mayor parte de los pacientes no progresan o permanecen en un estadio precoz con lesiones en placas.

En alrededor del 10% de los casos se produce la progresión a enfermedad avanzada cutánea (tumor) y extra cutánea (ganglios linfáticos, vísceras, sangre). Solo una minoría de los pacientes con Micosis Fungoide fallece por su enfermedad. Son pacientes de larga duración que pueden convivir con la enfermedad más de 20 años, y con un pronóstico muy bueno.

El pronóstico del Síndrome de Sézary (SSZ) es pobre, siendo la supervivencia media de los pacientes de aproximadamente 5 años, dependiendo de la presentación inicial y su evolución.

### Enlaces de interés sobre linfomas cutáneos T:

- \* [Manual sobre linfomas cutáneos.](#) Fundación Josep Carreras
- \* [Información sobre linfomas cutáneos.](#) National Cancer Institute
- \* [Guía multidisciplinar para el abordaje diagnóstico y terapéutico del paciente con linfoma cutáneo primario.](#) Guía GELTAMO 2021.



## **MATERIALES TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA**

[Guía del trasplante de médula ósea.](#)  
Fundación Josep Carreras

[¿Qué es el HLA y cómo funciona?.](#)  
Fundación Josep Carreras

[La Enfermedad Injerto contra Receptor.](#) Fundación Josep Carreras

[La historia del trasplante de médula ósea.](#) Fundación Josep Carreras

[¿Cómo se realiza una búsqueda de donante anónimo?.](#) Fundación Josep Carreras

## **ALIMENTACIÓN**

[¿Cómo mantener una alimentación saludable durante el tratamiento?.](#)  
Fundación Josep Carreras

## **OTROS**

[Ideas sobre qué llevarme a una cámara de aislamiento.](#) Fundación Josep Carreras contra la leucemia

[Consejos de viaje para personas con cáncer.](#) Fundación Josep Carreras contra la leucemia

[Manual de fisioterapia en pacientes hematológicos y trasplantados.](#)  
Fundación Josep Carreras contra la leucemia

[Prevención y tratamiento de la mucositis oral.](#) Fundación Josep Carreras contra la leucemia

[La higiene bucodental en el paciente onco-hematológico.](#) Fundación Josep Carreras contra la leucemia

[Manual fertilidad: Padecer un cáncer de la sangre y ser padre o madre.](#)  
Fundación Josep Carreras contra la leucemia

[El cuidado de la piel en el paciente onco-hematológico.](#) Fundación Josep Carreras contra la leucemia

[Manual Estética Oncológica.](#)  
Fundación Josep Carreras contra la leucemia

[Leucemia y sexualidad.](#) Fundación Josep Carreras contra la leucemia

[7 formas de ponerse un pañuelo.](#)  
Fundación Josep Carreras contra la leucemia

## Enlaces de interés: entidades locales que pueden proveer de recursos y servicios especializados adultos onco-hematológicos:

Todas estas organizaciones son externas a la Fundación Josep Carreras.

### ESTATAL

[AEAL](#) (ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE AFECTADOS POR LINFOMA, MIELOMA y LEUCEMIA)

[AECC](#) (ASOCIACIÓN ESPAÑOLA CONTRA EL CÁNCER). Presente en las diferentes provincias y en muchas localidades. Contactar con la sede más cercana o llamando al 900 100 036 (24h).

[AECLCS](#) (Agrupación Española contra la Leucemia y Enfermedades de la Sangre)

[FUNDACIÓN JOSEP CARRERAS CONTRA LA LEUCEMIA](#)

[FUNDACIÓN SANDRA IBARRA](#)

[GEPAC](#) (GRUPO ESPAÑOL DE PACIENTES CON CÁNCER)

[ACLIF Asociación para la cura del linfoma folicular](#)

### ANDALUCÍA

[AECC](#) (ASOCIACIÓN ESPAÑOLA CONTRA EL CÁNCER). Presente en las diferentes provincias y en muchas localidades. Contactar con la sede más cercana.

[ALUSVI](#) (ASOCIACIÓN LUCHA Y SONRÍE POR LA VIDA). Sevilla

[APOLEU](#) (ASOCIACIÓN DE APOYO A PACIENTES Y FAMILIARES DE LEUCEMIA). Cádiz

### ARAGÓN

[AECC](#) (ASOCIACIÓN ESPAÑOLA CONTRA EL CÁNCER). Presente en las diferentes provincias y en muchas localidades. Contactar con la sede más cercana.

[ASPHER](#) (ASOCIACIÓN DE PACIENTES DE ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS RARAS DE ARAGÓN)

[DONA MÉDULA ARAGÓN](#)

### ASTURIAS

[AECC](#) (ASOCIACIÓN ESPAÑOLA CONTRA EL CÁNCER). Presente en las diferentes provincias y en muchas localidades. Contactar con la sede más cercana.

[ASTHEHA](#) (ASOCIACIÓN DE TRASPLANTADOS HEMATOPOYÉTICOS Y ENFERMOS HEMATOLÓGICOS DE ASTURIAS)

### CANTABRIA

[AECC](#) (ASOCIACIÓN ESPAÑOLA CONTRA EL CÁNCER). Presente en las diferentes provincias y en muchas localidades. Contactar con la sede más cercana.

### CASTILLA LA MANCHA

[AECC](#) (ASOCIACIÓN ESPAÑOLA CONTRA EL CÁNCER). Presente en las diferentes provincias y en muchas localidades. Contactar con la sede más cercana.

### CASTILLA LEÓN

[ABACES](#) (ASOCIACIÓN BERCIANA DE AYUDA CONTRA LAS ENFERMEDADES DE LA SANGRE)

[AECC](#) (ASOCIACIÓN ESPAÑOLA CONTRA EL CÁNCER). Presente en las diferentes provincias y en muchas localidades. Contactar con la sede más cercana.

[ALCLCS](#) (ASOCIACIÓN LEONESA CON LAS ENFERMEDADES DE LA SANGRE). León.

[ASCOL](#) (ASOCIACIÓN CONTRA LA LEUCEMIA Y ENFERMEDADES DE LA SANGRE). Salamanca.

### CATALUÑA

[AECC](#) (ASOCIACIÓN ESPAÑOLA CONTRA EL CÁNCER). Presente en las diferentes provincias y en muchas localidades. Contactar con la sede más cercana.

[ASSOCIACIÓ FÈNIX](#). Solsona

[FECEC](#) (FEDERACIÓ CATALANA D'ENTITATS CONTRA EL CÁNCER)

**FUNDACIÓ KÁLIDA.** Barcelona

**FUNDACIÓ ROSES CONTRA EL  
CÀNCER.** Roses

**LLIGA CONTRA EL CàNCER  
COMARQUES DE TARRAGONA  
I TERRES DE L'EBRE.**

Tarragona

**ONCOLLIGA BARCELONA.**

Barcelona

**ONCOLLIGA GIRONA.** Girona

**ONCOLLIGA COMARQUES DE  
LLEIDA.** Lleida

**ONCOVALLÈS.** Vallès Oriental

**OSONA CONTRA EL CàNCER.**

Osona

**SUPORT I COMPANYIA.**

Barcelona

**VILASSAR DE DALT CONTRA  
EL CàNCER.** Vilassar de Dalt

**COMUNIDAD VALENCIANA**

**AECC (ASOCIACIÓN  
ESPAÑOLA CONTRA EL  
CÁNCER).** Presente en las  
diferentes provincias y en muchas  
localidades. Contactar con la  
sede más cercana.

**ASLEUVAL (ASOCIACIÓN DE  
PACIENTES DE LEUCEMIA,  
LINFOMA, MIELOMA Y OTRAS  
ENFERMEDADES DE LA  
SANGRE DE VALENCIA)**

**EXTREMADURA**

**AECC (ASOCIACIÓN  
ESPAÑOLA CONTRA EL  
CÁNCER).** Presente en las  
diferentes provincias y en muchas  
localidades. Contactar con la  
sede más cercana.

**AFAL (AYUDA A FAMILIAS  
AFECTADAS DE LEUCEMIAS,  
LINFOMAS; MIELOMAS Y  
APLASIAS)**

**AOEX (ASOCIACIÓN  
ONCOLÓGICA EXTREMEÑA)**

**GALICIA**

**AECC (ASOCIACIÓN  
ESPAÑOLA CONTRA EL  
CÁNCER).** Presente en las  
diferentes provincias y en muchas  
localidades. Contactar con la  
sede más cercana.

**ASOTRAME (ASOCIACIÓN  
GALLEGA DE AFECTADOS  
POR TRASPLANTES  
MEDULARES)**

**ISLAS BALEARES**

**ADAA (ASSOCIACIÓ D'AJUDA  
A L'ACOMPANYAMENT DEL  
MALALT DE LES ILLES  
BALEARS)**

**AECC (ASOCIACIÓN  
ESPAÑOLA CONTRA EL  
CÁNCER).** Presente en las  
diferentes provincias y en muchas  
localidades. Contactar con la  
sede más cercana.

**ISLAS CANARIAS**

**AECC (ASOCIACIÓN  
ESPAÑOLA CONTRA EL  
CÁNCER).** Presente en las  
diferentes provincias y en muchas  
localidades. Contactar con la  
sede más cercana.

**AFOL (ASOCIACIÓN DE  
FAMILIAS  
ONCOHEMATOLÓGICAS DE  
LANZAROTE)**

**FUNDACIÓN ALEJANDRO DA  
SILVA**

**LA RIOJA**

**AECC (ASOCIACIÓN  
ESPAÑOLA CONTRA EL  
CÁNCER).** Presente en las  
diferentes provincias y en muchas  
localidades. Contactar con la  
sede más cercana.

**MADRID**

**AECC (ASOCIACIÓN  
ESPAÑOLA CONTRA EL  
CÁNCER).** Presente en las  
diferentes provincias y en muchas  
localidades. Contactar con la  
sede más cercana.

**AEAL (ASOCIACIÓN  
ESPAÑOLA DE LEUCEMIA Y  
LINFOMA)**

**CRIS CONTRA EL CÁNCER**

**FUNDACIÓN LEUCEMIA Y  
LINFOMA**

## **MURCIA**

**[AECC](#) (ASOCIACIÓN ESPAÑOLA CONTRA EL CÁNCER)**. Presente en las diferentes provincias y en muchas localidades. Contactar con la sede más cercana.

## **NAVARRA**

**[AECC](#) (ASOCIACIÓN ESPAÑOLA CONTRA EL CÁNCER)**. Presente en las diferentes provincias y en muchas localidades. Contactar con la sede más cercana.

## **PAÍS VASCO**

**[AECC](#) (ASOCIACIÓN ESPAÑOLA CONTRA EL CÁNCER)**. Presente en las diferentes provincias y en muchas localidades. Contactar con la sede más cercana.

**[PAUSOZ-PAUSO](#)**. Bilbao

## **CIUDADES AUTÓNOMAS DE CEUTA Y MELILLA**

**[AECC CEUTA](#) (ASOCIACIÓN ESPAÑOLA CONTRA EL CÁNCER)**

**[AECC MELILLA](#) (ASOCIACIÓN ESPAÑOLA CONTRA EL CÁNCER)**



Te invitamos también a seguirnos a través de nuestras redes sociales principales (Facebook, Twitter e Instagram) en las que, a menudo, compartimos testimonios de superación e informaciones de interés.

Si resides en España, también puedes ponerte en contacto con nosotros enviándonos un correo electrónico a [imparables@fcarreras.es](mailto:imparables@fcarreras.es) para que te ayudemos a ponerte en contacto con otras familias que han superado esta enfermedad, te orientemos a recursos y servicios disponibles o resolvamos dudas no médicas.

*\* De acuerdo con la Ley 34/2002 de Servicios de la Sociedad de la Información y el Comercio Electrónico (LSSICE), la Fundación Josep Carreras contra la Leucemia informa que toda la información médica disponible en [www.fcarreras.org](http://www.fcarreras.org) ha sido revisada y acreditada por el Dr. Enric Carreras Pons, Colegiado nº 9438, Barcelona, Doctor en Medicina y Cirugía, Especialista en Medicina Interna, Especialista en Hematología y Hemoterapia y Consultor senior de la Fundación; y por la Dra. Rocío Parody Porras, Colegiada nº 35205, Barcelona, Doctora en Medicina y Cirugía, Especialista en Hematología y Hemoterapia y adscrita a la Dirección médica del Registro de Donantes de Médula Ósea (REDMO) de la Fundación).*

## Consultas médicas

En la Fundación Josep Carreras contamos con **personal médico especializado en hematología pero, en ningún caso, es un centro médico** en el que tratamos a pacientes o concertamos visitas, sino que colaboramos con todos los hospitales públicos de la red española que realizan trasplantes de médula ósea y a nivel internacional en el ámbito del Registro de Donantes de Médula Ósea (REDMO).

Por lo tanto, no podemos ofrecerte tratamiento y/o una **segunda opinión médica. Sin embargo, contamos con un servicio de consultas al doctor, a través del cual puedes dejarnos por escrito tus dudas o preguntas que serán contestadas por un Doctor/Doctora inscrito en la Dirección Médica de la Fundación, que te contestará en la mayor brevedad posible. Habitualmente, en 24 o 48 horas como máximo recibirás respuesta a tu consulta.**

Para ello, debes dirigirte a nuestro apartado de “Consultas al Doctor” en el siguiente link:

[https://www.fcarreras.org/consultas\\_aldoctor](https://www.fcarreras.org/consultas_aldoctor)



# notas

A series of horizontal dashed lines for writing notes.

# notas

A series of horizontal dashed lines for writing notes.



Fundación Josep Carreras contra la Leucemia  
C/Muntaner, 383 2º  
08021 Barcelona  
93 414 55 66 – [imparables@fcarreras.es](mailto:imparables@fcarreras.es)  
[www.fcarreras.org](http://www.fcarreras.org)