

TRABAJO PARA OPTAR POR EL  
TITULO DE ONCOLOGO CLINICO

AUTOINMUNIDAD Y ENFERMEDADES  
LINFOPROLIFERATIVAS MALIGNAS

Informe Preliminar

PRESENTADO POR: RODOLFO GOMEZ WOLF

ASESOR : OSCAR OROZCO DIAZ  
Inmunólogo, INC

Bogotá D.E. Diciembre de 1989

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA  
SECCION BIBLIOTECA Y PUBLICACIONES  
RECIBIDO 25 JUN. 1990  
COMPRA        FINES        DONACION         
ENTIDAD         
FACTURA        FECHA         
COSTO \$25.000

*no Reg I 15811/90*

## TABLA DE CONTENIDO

1. REVISION BIBLIOGRAFICA
- 1.1 Autoinmunidad y Linfomas
2. OBJETIVOS
3. MATERIAL Y METODOS
4. RESULTADOS
  - Enfermedad de Hodgkin
  - Linfomas no Hodgkin
5. CONCLUSIONES
  - 5.1. Enfermedad de Hodgkin
  - 5.2 Linfomas No Hodgkin
  - Sumario de Conclusiones
6. RECOMENDACIONES
7. AGRADECIMIENTOS
8. ANEXOS
- BIBLIOGRAFIA

## 1. REVISION BIBLIOGRAFICA

### 1.1 Autoinmunidad y Linfoma

La asociación de trastornos inmunes y linfomas la sugirió por primera vez Ewen, quien en 1924 notó una mayor incidencia de TBC en pacientes con Enfermedad de Hodgkin; posteriormente las observaciones de Parker (1932) y Steiner (1934), los llevaron a suponer que dicha susceptibilidad podría ser debida a un trastorno inmunológico (1). Desde entonces se han estudiado dichos trastornos con más intensidad en la Enfermedad de Hodgkin que en los linfomas no Hodgkin. En los primeros se ha encontrado linfopenia, disminución en los linfocitos de la capacidad de formación de rosetas con glóbulos rojos de carnero, alteración en la respuesta a Cocavalina A y Fitohemaglutinina, y en las pruebas cutáneas de hipersensibilidad tardía (1) que persisten aún después de inducirse remisión oncológica. La inmunidad celular está básicamente conservada antes del tratamiento (1). En los linfomas no Hodgkin también se encuentra alteración en las pruebas de hipersensibilidad cutánea, especialmente en los de tipo histiocíticos, y a excepción de las neoplasias de linfocitos B diferenciadas, no hay alteración en la producción de anticuerpos (1). Se

postula que trastornos inmunológicos, especialmente de linfocitos T supresores, pueden tener un papel facilitador en el desarrollo de neoplasias (2).

En los linfomas se invocan diversas teorías etiológicas, algunas de ellas relacionadas a trastornos inmunes; Zwiter (4), invoca una hipótesis que implica cinco pasos, que se inician con una actividad supresora débil que produce predisposición para el desarrollo de la enfermedad, permitiendo una estimulación inmune no específica, que finalmente termina en una transformación neoplásica de las células crónicamente estimuladas. Otros postulan la aparición de "Clonos prohibidos de linfocitos" en enfermedades autoinmunes, o un aumento de susceptibilidad a ambas (5,6,7). Otra es la teoría que trata de explicar la aparición de linfoma linfoblástico en pacientes con linfadenopatía angioinmunoblástica, que Salomón y Seligman (8), llaman la "teoría de los dos golpes" :

El "primer golpe", una exposición antigénica que produce una proliferación policlonal de linfocitos B.

El "segundo golpe", sería un estímulo oncogénico no identificado, produciendo en un subclono susceptible, un crecimiento neoplástico.

Ahora bien, se sabe que enfermedades autoinmunes como el LES y la AR se encuentra estimulación policlonal de linfocitos B (9,10), con defecto en número y función de los linfocitos T. Para algunos este "defecto común" en el funcionamiento de los linfocitos T podría ser un punto común de partida de las enfermedades linfoproliferativas y las enfermedades o fenómenos autoinmunes (12).

La asociación de linfomas y autoinmunidad puede ser analizada desde dos puntos de vista:

Primero, la aparición de neoplasias en pacientes con enfermedades autoinmunes.

Segundo, los fenómenos autoinmunes asociados a las neoplasias.

Sobre la aparición de neoplasias en pacientes con enfermedad autoinmune, aún persiste la controversia; para la gran

mayoría se acepta una asociación (3,6,7,10,12,13,15,23), pero todos se apoyan en reportes de casos, o en extrapolación de hallazgos en animales de experimentación (p.ej: ratón de Nueva Zelandia) (22). Esta asociación está mejor definida para el Sjorgren (10%) y para la dermatomiositis (1,12). Todos presuponen que una estimulación antigénica crónica o una susceptibilidad genética (15), llevan a la aparición de la neoplasia. Sin embargo, Boumpas y col (9) han encontrado una expresión cincuenta (50) veces mayor de los oncogenes C-MYC, C-MYB, y C-RAF, en los linfocitos B de pacientes con LES, comparados con individuos control, que podrían tener algún papel en la subsecuente transformación maligna. Otros autores (25-25) no han encontrado una asociación clara. Tielsch y col. (25) hacen un estudio de casos y controles, tal vez el único, en ciento nueve (109) pacientes, y no encuentran una mayor frecuencia de presentación de linfomas no Hodgkin en pacientes con enfermedades infecciosas crónicas, inflamatorias crónicas, trastornos autoinmunes y trastornos alérgicos. Por ser este un estudio de casos y controles, seriamente cuestiona las anteriores publicaciones que en su gran mayoría son reportes de casos.

El segundo punto se refiere a los fenómenos autoinmunes que se presentan en neoplasias. Miller estima que se presenta enfermedad difusa del tejido conectivo en el 1.86% de los pacientes con enfermedad linfoproliferativas, y en el 0.58% de los pacientes con neoplasia sólida (3). Estos fenómenos autoinmunes han sido divididos por Caldwell (22,23) en tres grupos:

1. Asociación directa entre el síndrome músculo esquelético y el Ca. que corresponde al compromiso primario o metastásico articular.
2. Asociación indirecta que se subdivide en:
  - A. Miopatías
  - B. Artropatías
  - C. Misceláneas
3. No asociadas, que se refiere en su gran mayoría a fenómenos osteoarticulares degenerativos presentes en pacientes que además tienen un cáncer.

La frecuencia con que se presentan las enfermedades autoinmunes en pacientes con enfermedad linfoproliferativa maligna varía, y va de 0.36% al 6.5% según la serie

consultada , comparada con el 0.41% en la población general. Se acepta que el riesgo es tres (3) a cuatro (4) veces mayor (6,16) .

Otros tumores también se asocian a esta clase de patología, aún con mayor frecuencia. Mc. Cartey (3) encontró que el más frecuente en su serie era el carcinoma pulmonar (27%), seguido por el Cáncer de Próstata (12%) y el Cáncer de Colon (10.5%). En su trabajo encontró síndrome lúpico en ocho (8) pacientes, cuatro (4) con Enfermedad de Hodgkin, tres (3) con Cáncer de Pulmón y uno (1) con Cáncer de Colon la mayoría de las veces el cuadro precede o aparece concomitantemente con la enfermedad neoplásica, y tiene síntomas sistémicos, osteomusculares y serositis similar al "LES espontáneo" (12,15,22). En estos pacientes se encuentran anticuerpos antinucleares positivos pero no anticuerpos más específicos (Sm, RP, Ro) .

Los anticuerpos presentes en neoplasias usualmente están dirigidos contra membranas, siendo el proceso autoinmune más frecuentemente asociado a malignidad la anemia hemolítica autoinmune (12), principalmente en neoplasias linfoproliferativas en las que se presenta aproximadamente el 5% de los pacientes. Le sigue la anterior en frecuencia

la púrpura trombocitopénica autoinmune que se presenta aproximadamente en el 2%. Otro fenómeno, este si raro, es la neurotropenia autoinmune de la que hay reportados tres (3) casos en asociación con Enfermedad de Hodgkin (12,26). También parece haber una mayor incidencia en la producción de anticuerpos sistémicos. Se encuentran reportados anticuerpos contra tiroides, células parietales, mitocondrias, músculo liso, músculo estriado, núcleo, queratina, ductos salivares (12).

La prevalencia de autoanticuerpos en pacientes con neoplasias es mayor si se compara con una población control (12). Los AAN reportados en asociación con enfermedades neoplásicas han sido característicamente con patrón moteado fino (3), en títulos variables, asociados o no a manifestaciones autoinmunes. En la serie de Mc. Carty, se encontraron ochenta y un (81) casos, seis (6) de ellos asociados a Enfermedad de Hodgkin y cuatro (4) a linfomas no Hodgkin. Otra entidad asociada con la producción de anticuerpos es la linfadenopatía angioinmunoblástica, en la que se encuentran anticuerpos antitimocíticos, prueba de coombs positiva a AAN positivos, y que hasta un 20% se observa posterior aparición de linfoma (8,12). De los reportes revisados, hasta ahora solo se ha podido encontrar

correlación entre la aparición de la enfermedad neoplásica y los AAN con posterior desaparición de estos al inducir remisión en un (1) caso de hipernefroma y en un linfoma. En dichos pacientes los AAN se comportan como marcadores tumorales (16). En los otros casos reportados no se puede concluir si se trata de marcadores tumorales o secundarios al tratamiento, o simplemente un epifenómeno sin importancia.

Teniendo en cuenta lo anterior, nos proponemos estudiar esta correlación entre fenómenos autoinmune y neoplasia linfoproliferativa, mediante el análisis de autoanticuerpos en los sueros de los pacientes con linfoma que asistan durante el próximo año al INC. El hecho de poder analizar el antígeno blanco de estos anticuerpos, al menos desde el punto de vista de su procedencia (tejido normal, tejido tumoral linfoide, células en cultivo "in vitro") y de su peso molecular (mediante la técnica de inmunotransferencia) nos permite suponer que podríamos dar un aporte original en el estudio de esta interrelación autoinmuidad-Cáncer.

## 2. OBJETIVOS

2.1. Evaluar la frecuencia y el tipo de autoanticuerpos que se presentan en nuestro medio en pacientes con Dx de Enfermedad maligna linfoproliferativa.

2.2. Tratar de identificar el o los Antígenos contra los que pudieran estar dirigidos estos anticuerpos.

2.3. Correlacionar el tipo histológico y estadio clínico en el momento del diagnóstico inicial con la presencia de uno o varios de estos anticuerpos y correlacionarlos con la respuesta al tratamiento y evolución de la enfermedad uno y cinco años después del tratamiento.

### 3. MATERIAL Y METODOS

Para el estudio se tomaron todos los pacientes mayores de dieciseis años que consultaron por primera vez al INC y a quienes se les hizo el diagnóstico de enfermedad maligna linfoproliferativa ( Enfermedad de Hodgkin y Linfoma no Hodgkin ) confirmado por el departamento de Patología de INC, a partir del 1 de Julio de 1988, y durante un año. No se tuvieron en cuenta los pacientes que recibieron tratamiento completo o incompleto anteriormente. Antes de iniciar su tratamiento en nuestra institución , a dichos pacientes se les tomaron 10 c.c. de sangre, la que se centrifugó, y el suero resultante se almacenó a menos 20 grados centígrados. En estos se hizo:

a) En hígado y estómago de ratón y riñón de rata y con las técnicas usuales de inmunofluorescencia indirecta, se realizaron pruebas buscando Anticuerpos Antinucleares (AAN), Antimúsculo Liso (A-ML), Antimitocondriales (A-MT), y Anticélulas Parietales (A-CP). Los reportes se hicieron:

- Débilmente positivos
- Positivos

- Fuertemente positivos.

Para nuestro trabajo se consideraron positivos aquellos reportados como fuertemente positivos, para separarlos de los resultados con reactividad baja que pueden presentarse en población normal.

b) En *Chryptidia Lucilae* y con las técnicas usuales de inmunofluorescencia se realizaron pruebas buscando anti DNA de doble cadena (A-DNA). Los resultados se reportaron :

- Débilmente positivos
- Positivos
- Fuertemente positivos.

Para nuestro trabajo se consideraron positivos los reportados positivos y fuertemente positivos.

c) Prueba de Coombs Indirecta, con igual metodología de reporte de b).

d) RA test por fijación de latex, con igual metodología de reporte que b).

e) Identificación de autoanticuerpos que reaccionan con tejido tumoral y/o extracto de células en cultivo, utilizando el método de inmunotransferencia. Este análisis se hace utilizando tejido ganglionar obtenido de biopsias y/o autopsias, el cual se macera y homogeniza con un aparato de tipo Polistro (tres veces por tres minutos a 2.500 rpm en solución salina. Con este tratamiento se logran romper la mayoría de las células, y la solubilización de otros componentes se hace mediante sonicación tres veces por minuto a cuatro grados centígrados; luego de cetrifugación a 12.000 rpm por diez minutos para remover material insoluble se hace la determinación de proteínas de este extracto por el método de Folin. Esta preparación antigenica es separada en sus componentes mediante electrofóresis en gel de policrilamida (SDS-PAGE). Para la reacción inmunológica con los sueros de pacientes estos componentes son transferidos en electrofóresis perpendicular a un papel de nitrocelulosa, de donde se hace la incubación con la dilución de suero respectiva. La reacción antígeno-anticuerpo se revela usando un anti IgC humana marcada con peroxidasa. Mediante esta técnica es posible saber cual es el peso molecular de los antígenos detectados por los autoanticuerpos en los sueros de los pacientes y se pueden también probar varias

preparaciones antigenicas para saber si se expresan o no el antígeno en cuestión.

En la prueba de Inmunotransferencia los resultados son reportados en Kilo Dalton (KD) unidad de peso Molecular.

Igualmente se hizo valoración clínica inicial, buscando síndromes osteomusculares ya descritos en el momento del diagnóstico.

Al completar el primero y quinto año después del diagnóstico, los pacientes serán valorados con las mismas pruebas de laboratorio y exámen clínico al descrito.

#### 4. RESULTADOS

Ingresaron al estudio un total de cincuenta (50) casos de los cuales tenían datos completos treinta y nueve (39): treinta y dos (32) casos de Linfoma no Hodgkin y siete (7) casos de Enfermedad de Hodgkin.

ENFERMEDAD DE HODGKIN: Un total de siete (7) casos, cuatro (4) de Esclerosis Nodular, dos (2) Predominio Linfocitario, y uno (1) Celularidad Mixta; seis (6) de ellos con síntomas B. Tres (3) se presentaron en estadio clínico II, dos (2) estadios clínicos III, y dos (2) estadios clínicos IV.

Cinco (5) de siete (7) casos presentaron alguna manifestación de laboratorio de fenómeno autoinmune, juntando los casos considerados positivos y los debilmente positivos, cuatro de ellos se presentaron en estadios avanzados (III-IV). ANA fueron reactivos en tres (3) de ocho (8) casos (37.5%), uno (1) de ellos considerado positivo: Este mismo paciente presento anti DNA.A-ML y A-CP presentaron reactividad anticulos bajos en tres (3) y un (1), caso respectivamente.

El Coombs Indirecto fue positivo en dos (2) casos (25%), y el RA test en un (1) caso (12.5%). Los cuatro pacientes con variedad histológica Esclerosis Nodular, presentaron alguna alteración en las pruebas de laboratorio de autoinmunidad. Las pruebas de inmunotransferencia se hicieron completas en cinco pacientes: El antitimo de ternero en dos (2) de siete (7), el Antilinfocitos normales en dos (2) de cinco (5) y el antiglobulos rojos en cuatro (4) de siete (7), con bandas diversas. Contra timo de ternero en dos (2) casos se detectaron antígenos, en todos de 35 Kd, todos en estadio III, pero de diferente estadio histológico. (Una esclerosis nodular, y un predominio linfocitario).

Los pacientes que presentaron Coombs Indirecto positivo todos presentaron anticuerpos en la inmunotransferencia anti Glóbulos Rojos contra antígenos de 36 y 62 Kd, y el paciente con ANA y anti-DNA positivos tenía anticuerpos contra antígenos de 102 y 70 Kd y anticuerpos contra timo de ternera de 33 Kd.

LINFOMAS NO HODGKIN: Treinta y dos (32) casos: Tres de tipo histológico de bajo grado de malignidad, veinte de grado intermedio de malignidad y nueve de alto grado de

malignidad; dos se presentaron en estadio clínico I, nueve en estadio clínico II, 12 en estadio clínico III, y nueve en estadio clínico IV. Veinticuatro de treinta y dos pacientes presentaron alguna manifestación de laboratorio de fenómeno autoinmune juntando los casos considerados positivos y los debilmente positivos, incluyendo ocho de once de los que se presentaron con estadios clínicos iniciales (I y II); de los pacientes con tipos histológicos de bajo grado de malignidad (3), dos de ellos presentaron manifestaciones de laboratorio de fenómeno autoinmune, y de los nueve con tipos histológicos de alto grado de malignidad dos no presentaron alteración de laboratorio.

Con resultados considerados positivos hubo: 3.1% con anti DNA, A-ML en 6.2% Coombs indirecto positivo en 25% y RA test positivo en 15%. Con reactividad a bajos titulos se presentaron cuatro casos con ANA, nueve con A-ML, dos con A-MT, y trece con A-CP.

Las pruebas de inmunotransferencia se hicieron completas en veintiocho de treinta y dos pacientes.

- AC Antitimo de Ternero: Se encontraron Acs contra tres grupos de antígenos, de 14 a 24 Kd, de 40 a 50 Kd y de 52 a

59 Kd. Once pacientes no presentaron ningún Ac, y doce presentaron Ac contra 1 Ag, y cinco contra 2 Ag. (Tabla 1). Diez pacientes en estadios iniciales presentaron Ac's contra uno o varios Ag. Seis casos contra Ag de 14-24 Kd, dos casos contra Ag de 40 - 50 Kd, y cuatro casos contra Ag de 52 - 59 Kd. Siete pacientes en estadios avanzados presentaron Ac's contra uno o varios antígenos: un caso contra Ag 14 - 24 Kd, cuatro casos contra Ag de 40 - 50 Kd, y tres casos contra Ag de 52 - 59 Kd. Por el tamaño de la muestra no se hicieron otros análisis estadísticos.

- Ac Antilinfocitos Normales: Se encontraron Ac's contra tres grupos de antígenos, de 36 a 46 Kd, de 60 a 70 Kd, y de 90 a 97 Kd. Ocho pacientes no presentaron ningún Ac. y diecisiete presentaron Ac's contra 1 Ag., dos contra 2 Ag. y uno contra 3 Ag. (Tabla 2). Seis pacientes en estados iniciales presentaron Ac's: dos casos contra Ag 36 - 46 Kd, dos casos contra Ag 60 -70 Kd, y dos casos contra Ag de 90-97 Kd. Catorce pacientes en estados avanzados presentaron Ac's : Doce casos contra Ag de 36 - 46 Kd, dos casos contra 60 - 70 Kd, y cuatro casos contra 90 - 97 Kd; de los catorce casos que en total presentaron Ac's contra Ag de 36 - 46 Kd, once (78%) eran pacientes en estado avanzado (III-IV), y con histología agresiva (grados intermedios y alto de

malignidad); un caso (7%) era de histología no agresiva pero en estado avanzado y dos (14%) de histología agresiva en estado inicial. Por el tamaño de la muestra no se hicieron otros análisis estadísticos.

- Ac Anti Glóbulos Rojos: Se encontraron Ac contra cinco grupos de Ag: de 22 a 30 Kd de 32 a 39 Kd, de 41 a 49 Kd de 58 a 68 Kd, y de 83 a 91 Kd. Doce pacientes no presentaron ningún Ac y dieciseis pacientes presentaron Ac's, (Tabla 3) de ellos siete contra 2 Ag, y uno contra 3 Ag; seis pacientes en estadios iniciales presentaron Ac's: dos casos contra Ag de 22 a 30Kd, tres casos contra Ag de 41 a 49 Kd, y tres casos contra Ag de 58 - 68 Kd. Diez pacientes en estadios avanzados presentaron Ac's: tres casos contra Ag de 22 - 30 Kd, tres casos contra Ag de 32 - 39 Kd, un caso contra Ag de 41 a 49 Kd, cuatro casos contra Ag de 58 - 68 Kd, cinco casos contra Ag de 83 - 91 Kd. Por el tamaño de la muestra no se hicieron otros análisis estadísticos.

Al comparar los Ac's encontrados en las pruebas de inmunotransferencia contra los resultados de pruebas de autoinmunidad hay que destacar lo siguiente:

De catorce pacientes que presentaron alguna prueba de autoinmunidad considerada positiva, nueve tenían Ac Antilinfocitos normales contra Ag de 36 - 46 Kd (Un paciente con ANA y A-DNA positivos, un paciente con A-ML positivo y tres con RAtest positivo, cinco pacientes con Coombs Positivo) (Tabla 4), todos en estados avanzados y con histologías agresivas; de los catorce pacientes con este Ag, solo uno no presentó ninguna reactividad en las pruebas de autoinmunidad.

Al comparar la prueba de Coombs Indirecto con los Acs contra Glóbulos Rojos, no se encontró ningún antígeno contra el cual se expresaran Ac's de forma preferencial (Tabla 5). Los cuatro pacientes con Coombs Indirecto positivo y sin Ac contra Glóbulos Rojos posiblemente corresponden a casos de destrucción del Ag al lisar las células para la prueba de inmunotransferencia; igualmente en los pacientes que se detecto Acs pero el Coombs es negativo, posiblemente corresponde a antígeno intracelulares liberados al lisar las células.

Ninguno de nuestros pacientes presentó algún síndrome clínico compatible con colagenosis.

## 5. CONCLUSIONES

### 5.1. ENFERMEDAD DE HODGKIN:

El 75% presentaron reactividad en las pruebas de laboratorio de autoanticuerpos. Los que presentaron títulos considerados como positivos (ANA 12.5%, RA test 12.5% y Combs Indirecto 25%) fueron todos pacientes en estadios avanzados. En la literatura revisada no existe ningún otro trabajo que reporte la incidencia de estos fenómenos en pacientes con enfermedades linfoproliferativas previamente al tratamiento. El Dr. Levine en 1980 publica una serie de setenta (71) casos de Enfermedad de Hodgkin en que siete pacientes presentaron Coombs Directo Positivo, pero no especifica si fué antes de iniciar tratamiento, ni cual fué la causa que los motivo a solicitar dicho exámen. Todos los pacientes con Coombs positivo se presentaron en estados clínicos avanzados (III - IV). Aunque nuestra muestra es pequeña para sacar conclusiones, hay que resaltar que todos nuestros pacientes con alguna prueba de laboratorio positiva estaban también en estados avanzados. Igualmente es importante resaltar el hallazgo de un paciente con ANA positivo y anti - DNA

positivo no reportado anteriormente en la literatura revisada. Igualmente por el tamaño de la muestra no podemos sacar aún conclusiones de la prueba de inmunotransferencia; en dos pacientes se encontraron anticuerpos contra un antígeno de 35 Kd contra Timo de ternero, todos ellos en estadio III. Se requiere de posterior seguimiento para determinar su real frecuencia y significado.

## 5.2. LINFOMAS NO HODGKIN

75% presentaron reactividad en las pruebas de laboratorio de autoanticuerpos. Un paciente presentó ANA positivo con Anti-DNA positivo, dato este no reportado anteriormente en la literatura revisada, falleciendo un mes después del diagnóstico; presentaron otros títulos considerados como positivos: 6.2% A-ML, 25% Coombs Indirecto Positivo, y 15.6% RA test positivo. Igualmente en estos pacientes la presencia de positividad en estas pruebas de autoanticuerpos se asocio a estadios clínicos avanzados.

En la inmunotransferencia se encontró un anticuerpo que merece mención: 36 a 46 Kd contra linfocitos normales que se encontro casi siempre asociado a tipo histológico agresivo y

estadios clínicos mas avanzados, siendo positivos solo en dos de diez de grado intermedio y alto de malignidad en estadios clínicos inciales, lo que plantea dos posibilidades:

1) Es un antígeno que se expresa durante la evolución de la enfermedad a estados mas avanzados o,

2) Puede servir como marcador inicial a aquellos linfomas de histología mas agresiva que posiblemente tendrán un comportamiento biológico mas acelerado progresando a estadios mas avanzados. Con el seguimiento posterior se podrá correlacionar la presencia de este antígeno con la respuesta al tratamiento y la sobrevida de estos pacientes, quedando planteada desde ahora la posibilidad de que se trate de un antígeno que pudiera tener utilidad como marcador de un comportamiento biológico mas agresivo. Igualmente se podrá observar si este antígeno permanece o desaparece con el tratamiento, y si reaparece en una posible recaída pudiendo tener entonces utilidad como marcador tumoral. También se observó que nueve de catorce pacientes en quienes se encontraron anticuerpos considerados positivos, presentaron Ac's Antilinfocitos normales de 36 - 46 Kd, todos ellos con histología agresiva y en estadio

avanzado lo que nos plantea la posibilidad de que ese Ag detectado en la prueba contra linfocitos normales tenga algún posible papel en la producción de anticuerpos. De esos catorce pacientes, trece eran pacientes con histología agresiva, y solo dos en estadios iniciales lo que nos podría indicar que los anticuerpos pudieran servir como indicadores del comportamiento biológico en estos tumores.

Debemos, sin embargo recordar que desconocemos la frecuencia con que estos anticuerpos y antígenos se presentan en pacientes con otras patologías tumorales y en población sana.

#### SUMARIO DE CONCLUSIONES

- 75% de los pacientes con enfermedades linfoproliferativas malignas presentaron alguna reactividad en las pruebas de autoinmunidad analizadas.

- Se reporta por primera vez la frecuencia con que se presentan pruebas de autoinmunidad positivas en enfermedades linfoproliferativas en el momento de su diagnóstico inicial. Las pruebas consideradas positivas fueron:

Enfermedad de Hodgkin:

- ANA 12.5%
- RA Test 12.5%
- Coombs Indirecto 25%

Linfomas no Hodgkin:

- ANA 3.1%
- A-ML 6.2%
- RA Test 15.6%
- Coombs Indirecto 25%

- Se reportan dos casos (una Enfermedad de Hodgkin, un Linfoma no Hodgkin), con A-DNA positivo.

- Se corroboraron los reportes que relacionan positividad de pruebas de autoinmunidad con estadios avanzados de Enfermedad de Hodgkin y se encuentra igual relación con los Linfomas no Hodgkin.

Se reporta el hallazgo de un antígeno contra linfocitos normales en la prueba de inmunotransferencia con un peso molecular de 36 a 46 Kd, en estadios avanzados de pacientes con tipos histológicos agresivos. Su posible utilidad como marcador tumoral será determinada en posteriores seguimientos, así como su posible papel biológico.

## 6. RECOMENDACIONES

Con base en los resultados parciales obtenidos hasta el momento, de común acuerdo con el servicio de Inmunología se continuará con la recolección de pacientes por un año más para aumentar el tamaño de la muestra, y se hará de acuerdo a lo proyectado, cortes al primero y quinto años para valorar si persisten o no los antígenos y/o anticuerpos encontrados, y si el paciente entró en remisión con el tratamiento la duración de esta y su relación con los Antígenos y/o Anticuerpos detectados.

Igualmente, se pretende tomar muestras en pacientes con otras patología tumorales y en personas sanas para establecer si existen diferencias en el tipo y frecuencia de presentación de fenómenos autoinmunes.

## 7. AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer muy especialmente por su ayuda en el laboratorio de inmunología a las señoritas Mónica Jiménez, Sonia Muñoz y Adriana Rubio, sin la cual no se habría podido hacer este trabajo.

Al doctor Oscar Orozco por su excelente asesoría médica y a los doctores Margarita Ronderos y Jesús Rodríguez en los aspectos metodológicos.

A N E X O S

# FORMULARIO

HISTORIA CLINICA No. \_\_\_\_\_

EDAD: \_\_\_\_\_

SEXO: \_\_\_\_\_

DIAGNOSTICO ANATOMOPATOLOGICO : \_\_\_\_\_

AUTOANTICUERPOS A. N. A.

- ANTIMUSCULO LISO
- ANTIMITOCONDRIALES
- ANTI CELULAS PARIETALES
- COOMBS DIRECTO
- COOMBS INDIRECTO
- RA TEST

INMUNOTRANSFERENCIA:

TIPO DE ANTIGENO : \_\_\_\_\_

BANDAS: \_\_\_\_\_

SINDROME CLINICO : L. E. S.

- OSTEOMUSCULAR
- ARTICULAR
- OTRO \_\_\_\_\_

## INSTRUCTIVO DEL FORMULARIO

1. Número de Historia Clínica
2. Edad del paciente, usando dos dígitos (0 2)
3. Sexo. Masculino 0 1  
Femenino 0 2
4. Diagnóstico anatomopatológico completo del reporte del Departamento de Patología de INC.
5. Autoanticuerpos: se marca con una X los anticuerpos positivos y se anota patrón de IFI y titulación.
6. Inmunotransferencia: se anota el tipo de antígeno y las bandas obtenidas en la muestra.
7. Síndrome Clínico: se marca con una X si es una de los tres primeros. Si es otro, se especifica cual.

TABLA 1.

ESTADO		I - II			III - IV		
HISTOLOGIA		BAJO	MEDIO	ALTO	BAJO	MEDIO	ALTO
ANTIGENOS (Ka)	NEGATIVO			1	1	5	4
	14 - 24		6				1
	48 - 58		4		1	1	3
	52 - 59		4		1	1	
	SIN DATOS		1		1	2	

ANTIGENOS EN TIPO DE TERNERO SEGUN ESTADOS Y GRADO HISTOLOGICO DE MALIGNIDAD.

TABLA 2.

ESTADO		I - II			III - IV		
		BAJO	MEDIO	ALTO	BAJO	MEDIO	ALTO
ANTIGENOS (Ka)	NEGATIVO		4	1		1	2
	46 - 36		2		1	5	6
	68 - 78		2			2	
	98 - 97		2		1	3	
	SIN DATOS		1		1	2	

ANTIGENOS EN LINFOCITOS NORMALES SEGUN ESTADIOS CLINICOS Y GRADO HISTOLOGICO DE MALIGNIDAD.

TABLA 3.

ESTADO	I - II			III - IV		
	BAJO	MEDIO	ALTO	BAJO	MEDIO	ALTO
NINGUNO		4	1		2	5
22 - 38		2			1	2
32 - 39				1	2	
41 - 49		3			1	
58 - 68		3		1	1	2
83 - 91				1	3	1
SIN DATOS		1		1	2	

ANTIGENOS  
(Kd)

ANTIGENOS EN GLOBULOS ROJOS SEGUN ESTADIOS CLINICOS Y GRADO HISTOLOGICO DE MALIGNIDAD.

TABLA 4.

HISTOLOGIA	BAJO		MEDIO		ALTO	
	POSITIVO	NEGATIVO	POSITIVO	NEGATIVO	POSITIVO	NEGATIVO
ANA		1	1	4		6
A - M . L		1		5	1	5
COOMBS		1	2	3	3	3
RA TEST		1	3	2		6
A - DNA		1	1	4		6

AUTOANTICUERPOS EN PACIENTES CON AG 36-46 KA ANTILINFCITOS NORMALES SEGUN GRADO HISTOLOGICO.

TABLA 5.

		COOMBS	POSITIVO	NEGATIVO
ANTIGENOS (Ka)	22 - 38		1	1
	32 - 39		2	3
	41 - 49			3
	58 - 68		2	6
	83 - 91			5
	NINGUNO		4	9

COOMBS INDIRECTO SEGUN ANTIGENO EN GLOBULOS ROJOS.

## BIBLIOGRAFIA

- DeVita V., Jaffe E., Hellman S., HODGKIN DISEASE AND THE NON HODGKIN SLYMPHOMAS : Cancer principles & practices of oncology.-- In Devita V., et al (eds).-- Edition 2 Lippincot, 1985.
- North R., SUPRESSOR CELLS: T CELLS AND MACROPHAGES : Immunity to cancer academic press.-- In Riet a., Mitchel M., (Eds).-- 1985.
- McCarty G., AUTOINMUNITY AND MALIGNANCY, Med Clin North.-- Am 69. págs 599 - 615, 1985.
- Zwitter, M., HODGKIN: FIVE STEP FROM AUTOINMUNITY TO CANCER, Med hypothesis.-- 15 (4). págs 399 - 413, 1984.
- Symmons D.P., et al. LYMPHOPROLIFERATIVE MALIGNANCY IN RHEUMATOID - ARTHRITIS : A study of 20 cases.-- Ann. Rheumato Dis 43. págs 132 - 135, 1984.
- Miller D., THE ASSOCIATION OF INMUNE DISEASE AND MALIGNANT LYMPHOMA.-- Ann Intern Med 66. págs 507 - 517, 1967.
- Wallach H., LUPUS, LIKE SYNDROME ASSOCIATED WITH CARCINOMA OF THE BREAST.-- Arch Intern Med 137 . págs 532 - 535, 1977.
- Levey I., ANGIOINMUNOBLASTIC LYMPHADENOPATY: Comprehensive Review.-- Cancer investigation 5. págs 633 - 647, 1987.
- Boumpas D.T., et al. INCREASE ONCOGENE EXPERSSSION IN PERIPHERAL LYNPHOCYTES FROM PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERITHEMATOSUS.-- Fed Proc. 44 pág 600, 1985.

- Vaughan J., INMUNE SYSTEM IN RHEUMATOID ARTHRITIS:  
Possible implications in neoplasms.-- Am J.  
Med 78 (suppl 1A). págs 6 - 11, 1985.
- Chandor S. AUTOINMUNE PHENOMENA IN LYMPHOID  
MALIGNANCIES .-- Clin Lab Med 8. págs 373 -  
384, 1988.
- Haller D. NON - HODGKIN LYMPHOMA.-- Clin Med N. Am 68.  
págs 741 - 756, 1984.
- Sugai S. et al. MALIGNANT LYMPHOMAS IN PATEINTS WITH  
AUTOINMUNE DISEASES: A report of 6 cases and  
review of the japanese literature. -- Jpn J  
Med 26 (3). págs 339 - 347, 1987.
- Diez B. et al. THYROID DYSFUNCTION IN HODGKIN  
DISEASE. Proc annutMett Am Soc Clin Onc. 7 A  
939, 1988.
- Mc Carty G et al. LYMPHOCYTIC LYMPHOMA AND SYSTEMIC  
LUPUS ERYTHEMATOSUS.-- Arch Pathol lab med  
106. págs 196 - 199, 1982.
- LEWIS d., MALIGNANT LYMPHOMA AND ACUTE SLE.-- Brt.  
M.J. pág 291, 1972.
- = Ablin R., MALIGNANCY ASSOCIATED WITH ANTINUCLEAR  
ANTIBODIES LANCET.-- pág 1253, 1972.
- Asherson R.A., SJORGREN SYBDROME AND FIBROING  
ALVEOLITIS COMPLICATED BY PULMONARY  
LYMPHOMA.-- Ann Rheum. Dis 46. págs 701 -  
705, 1987.
- Prior P. et al. CANCER MORBIDITY IN RHEUMATOID  
ARTHRITIS.-- Ann. Rheum. Dis. 43. págs 128 -  
131, 1984.
- Pearce N. Porta M. ASSOCIATION OF NON- HODGKIN  
LYMPHOMA AND RHEUMATOID ARTHRITIS.-- Am Jm  
Med, 81. págs 747 - 748, 1986.

- Caldwell D.S. Mc. Callum R. M., RHEUMATOLOGIC  
MANIFESTATIONS OF CANCER.-- Clin. Med N. Am  
70. págs 385 - 418, 1986.
  
- Caldwell D.S., MUSCULOSKELETAL SYNDROMES ASSOCIATED  
WITH MALIGNANCY.-- In Kelly, W. et al (eds).  
TEXTBOOK OF RHEUMATOLOGY.-- Edition 2 W.B.  
Saunders, 1984.
  
- Oleinick A., LEUKEMIS OR LYMPHOMA OCCURRING SUBSEQUENT  
TO AN AUTOINMUNE DISEASE.-- Blood, 29. págs  
144 - 153, 1967.
  
- Tielsch J.M., et al. ACQUIRED DISORDERS AFFECTING THE  
INMUNE SYSTEM AND NON - HODGKIN LIMPHOMA.--  
Prev Med. 16. págs 96 - 106, 1987.
  
- Heyman M., Walsh T., AUTOINMUNE NEUTROPENIS AN HODGKIN  
DISEASE.-- Cancer 59. págs 1903 - 1905,  
1987.
  
- Levine A., Thornton P., Forman S. et. al. POSITIVE  
COOMBS TEST IN HODGKIN'S DISEASE :  
Significance and Implications. Blood 55.  
págs 607 - 611, 1980.

I/158/89

- ENFERMEDADES AUTOINMUNES
- LINFOMA NO HDGKIN
- ENFERMEDADES DE HDGKIN

Gomez Wolf, Rodolfo  
Ortiz Diaz, Oscar.

Instituto Nacional de Cancerología



INC002531