

Factores de riesgo para los linfomas no hodgkinianos

J. Ferrís Tortajada^a, J. García Castell^b, O. Berbel Tornero^c y S. Clar Gimeno^a

^aUnidad de Oncología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario La Fe. Valencia.

^bServicio de Anatomía Patológica. Hospital de Sagunto.

^cDepartamento de Pediatría. Hospital Infantil Universitario La Fe. Valencia.

(*An Esp Pediatr* 2001; 55: 230-238)

Objetivo

Divulgar entre los pediatras los factores de riesgo asociados a los linfomas no hodgkinianos (LNH) durante las épocas pediátrica y adulta.

Métodos

Revisión bibliográfica de los últimos 25 años obtenida principalmente del Medline, IAR Cancer y Cancerlit, sobre los factores de riesgo para los LNH.

Se han seleccionado los trabajos más interesantes y de sus referencias se han recuperado los más relevantes de los años previos a la búsqueda.

Resultados

Los diversos factores de riesgo asociados con mayor o menor consistencia al desarrollo de LNH son los siguientes: nivel socioeconómico, factores familiares, déficit inmunológicos, infecciones virales y bacterianas, vacunas y medicamentos, radiaciones, ocupaciones profesionales, exposiciones a animales, factores dietéticos y otros factores relacionados con el estilo de vida.

Conclusiones

La etiología de la mayoría de los LNH es desconocida. Los factores de riesgo convincentemente asociados a un mayor riesgo de LNH son: *a*) inmunodeficiencias congénitas y adquiridas; *b*) infecciones virales (virus de la leucemia humana T tipo I, virus de Epstein-Barr [VEB] y virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]) y bacterianas (*Helicobacter pylori*); *c*) administración de difenilhidantoína y quimioterapia antineoplásica, y *d*) exposiciones ocupacionales a pesticidas y solventes orgánicos.

Palabras clave:

Factores de riesgo. Linfomas no hodgkinianos. Inmunodeficiencias. Virus de Epstein-Barr.

RISK FACTORS FOR NON-HODGKIN'S LYMPHOMAS

Objective

To divulge the risk factors for non-Hodgkin lymphomas (NHL) in children and adults among pediatricians.

Methods

We performed a literature review of articles published in the last 25 years through the Medline, IAR Cancer and Cancerlit databases. The search profile was "NHL risk factors". The most interesting papers, as well as the most relevant articles cited and published more than 25 years prior to the search, were selected.

Results

The following risk factors for the development of NHL were reported with greater or lesser evidence: socioeconomic status, family factors, immunodeficiencies, bacterial and viral infections, vaccinations and drugs, radiation, occupational exposure, exposure to animals, diet, and lifestyle.

Conclusions

The etiology of most NHLs is unknown. The most important risk factors are: *a*) congenital and acquired immunodeficiency; *b*) viral (human T-cell leukemia virus type-I, Epstein-Barr virus, AIDS virus), and bacterial (*Helicobacter pylori*) infections; *c*) therapy with diphenylhydantoin and antineoplastic drugs, and *d*) exposure to pesticides and organic solvents.

Key words:

Risk factors. Non-Hodgkin's Lymphomas. Immunodeficiencies. Epstein-Barr virus.

Correspondencia: Dr. J. Ferrís Tortajada.
Unidad de Oncología Pediátrica.
Hospital Infantil Universitario La Fe. Valencia.
Avda. de Campanas, 21. 46009 Valencia.
Correo electrónico: ferris_jos@gva.es

Recibido en febrero de 2001.
Aceptado para su publicación en abril de 2001.

TABLA 1. Principales variedades histopatológicas de linfomas no hodgkinianos en niños^{1,2,5,6}

Tipo histológico	Porcentaje	Presentación clínica	Translocación	Genes
Linfoma de Burkitt o Burkitt-like	50	Intraabdominal (esporádico) Mandibular (endémico)	t(8;14)(q24;q32) t(2;8)(p11;q24) t(8;22)(q24;q11)	<i>c-myc</i> <i>IgH</i> <i>Igκ</i> <i>Igλ</i>
Linfoma linfoblástico de precursores T	30-40	Mediastínico	MTS 1/p16ink4a Delección TAL 1 t(1;14)(p34;q11) t(11;14)(p11;q11)	<i>TAL1</i> <i>TCRαδ</i> <i>R HOMB1</i> <i>HOX11</i>
Linfoma anaplásico de células grandes	15	Variable	t(2;5)(p23;q35)	<i>ALK</i> <i>NMP</i>
Linfoma difuso de células grandes	5	Variable	t(8;14)(q24;q32) en adultos pero no está bien caracterizada en niños	<i>BCL2</i> <i>IgH</i> (en adultos)

INTRODUCCIÓN

Los linfomas no hodgkinianos (LNH) son la variedad de linfoma más frecuente en la edad pediátrica. Constituyen el tercer tipo más frecuente de cáncer infantil, después de las leucemias agudas y los tumores del sistema nervioso central (SNC). Corresponden aproximadamente al 10% de los cánceres pediátricos en los países occidentales¹⁻³.

Los LNH son neoplasias de células linfoides que incluyen diversos subtipos histológicos^{2,4}. En la edad infantil presentan las siguientes características diferenciales respecto a los adultos: *a*) predominio de las formas anatómicas de alto grado (en el adulto la gran mayoría son de bajo grado o intermedio); *b*) predominio clínico de enfermedad extranodal con rápido crecimiento y diseminación a medula ósea y SNC, y *c*) patrón histológico de mayor proliferación de linfoblastos con inmunofenotipo B o T³⁻⁵.

La gran mayoría de casos pediátricos se clasifican en una de las cuatro categorías histopatológicas expuestas en la tabla 1 con sus respectivas características biológicas y moleculares^{1,2,5,6}. La supervivencia a los 5 años ha pasado del 56% en el período 1975-1984 al 72% en el período 1985-1994¹.

Aunque la etiología de la mayoría de LNH es desconocida, los resultados de estudios epidemiológicos, inmunológicos, virológicos y de biología molecular han permitido identificar diversos factores de riesgo (tabla 2)^{1,2,4,7-12}. En esta revisión pretende divulgarse entre los pediatras las condiciones y los factores de riesgo para desarrollar LNH, con el fin de fomentar la prevención y el diagnóstico precoz.

FACTORES DE RIESGO

Nivel socioeconómico

Diversos estudios epidemiológicos han encontrado un incremento de la prevalencia y mortalidad por LNH asociada directamente a un mayor nivel socioeconómico

co y de las condiciones de urbanización^{9,13,14}. Sin embargo, otros trabajos no encuentran diferencias significativas¹².

En general aunque no exista una relación estadísticamente significativa se acepta una asociación directa entre el nivel socioeconómico y de urbanización y el incremento de LNH^{13,14}. Aún no se han podido identificar los probables mecanismos subyacentes implicados. Posiblemente la mayor higiene de las clases sociales altas retrasa el desarrollo de infecciones en la primera infancia, las cuales condicionan una mayor resistencia a estos tumores en épocas posteriores de la vida^{9,12}.

Factores familiares

La identificación de familias con múltiples casos de LNH en parientes de primer y segundo grado ha permiti-

TABLA 2. Factores de riesgo asociados al linfoma no hodgkiniano^{1,2,4,7-12}

Nivel socioeconómico y urbanización
Factores familiares
Déficit inmunológicos
Inmunosupresión postrasplante
Terapia inmunosupresora sin trasplante
Inmunodeficiencias congénitas
Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
Otros grupos
Virus
HTLV-1
Virus de Epstein-Barr
Otros virus
Bacterias
Vacunas y medicamentos
Radiaciones
Ocupaciones
Exposiciones a animales
Dieta
Otros factores relacionados con el estilo de vida

HTLV-1: human T cell leukemia virus type I.

do formular hipótesis sobre la posible predisposición genética de un defecto hereditario que incrementa el riesgo de LNH¹⁵. Las familias pueden clasificarse en dos categorías generales según las características clínicas de los LNH. Un tipo incluye a varones preadolescentes gemelos con afectación extranodal del tracto gastrointestinal. Se debe a los déficit inmunitarios heredados que producen incapacidad para controlar infecciones por el virus de Epstein-Barr (VEB). La base molecular del déficit inmunitario todavía no está esclarecida, y en ella no se ha relacionado con genes supresores tumorales como el *p53*¹⁶. El segundo tipo afecta a gemelos adultos, principalmente mujeres, con afectación nodal¹⁷.

También se han descrito en estas familias un mayor riesgo de desarrollar otras neoplasias hemopoyéticas. Aunque los miembros familiares tengan predisposición genética, para que se desarrolle la enfermedad se requiere la participación de virus oncogénicos latentes o de otros factores medioambientales^{15,17}.

Déficit inmunológico

La importancia del efecto preventivo antitumoral generado por un estado óptimo del sistema de inmunovigilancia, queda reflejado en el mayor riesgo de LNH entre los diversos grupos humanos de inmunosupresión¹⁸⁻²⁰.

Inmunosupresión postrasplante

Los pacientes sometidos a tratamiento inmunosupresor secundario a trasplante de órganos sólidos o de medula ósea presentan un riesgo claramente aumentado de desarrollar LNH. El riesgo es variable dependiendo del año del trasplante (mayor cuanto más antiguo), la intensidad de la terapia inmunosupresora (mayor cuanto más agresiva), y del número de trasplantes a que ha sido sometido el paciente^{18,21-24}. En trasplantes de medula ósea es mayor entre receptores de medula deplecionada de células T, donantes no compatibles, administración de anticuerpos monoclonales contra células T o de globulina antitumoral^{18,19,24}. Los procesos linfoproliferativos después del trasplante alogénico de medula ósea son casi siempre de origen del donante y se asocian a integración del VEB en el genoma²⁵.

En todos los grupos de pacientes inmunocomprometidos postrasplante la gran mayoría de LNH se diagnostican en los primeros años de evolución, manifestándose con afectación clínica extranodal, sobre todo del SNC y de predominio histológico de linfomas inmunoblásticos difusos de células grandes¹⁹⁻²⁴.

Terapia inmunosupresora sin trasplante

Este grupo de enfermos han sido monitorizados con interés, ya que sirven de controles de los postrasplantados, para eliminar los posibles efectos del injerto y de sus antígenos. Presentan un riesgo 60% veces mayor del esperado respecto al total de cánceres, con un predominio de los LNH^{18,26}.

Una proporción importante de pacientes padecen artritis reumatoide, enfermedad que por sí misma ya evidencia un riesgo 2,5 veces mayor al esperado en la población general a desarrollar LNH²⁷. No obstante, el riesgo aumenta 10 veces cuando se administra tratamiento inmunosupresor²⁸.

Inmunodeficiencias congénitas

Las personas con estas enfermedades presentan un riesgo mayor al esperado para desarrollar diversos tipos de neoplasias, en particular LNH, antes de alcanzar la edad adulta. Los síndromes con mayor riesgo de LNH incluyen la ataxia-telangiectasia, la inmunodeficiencia combinada grave, el síndrome de Wiskott-Aldrich y la inmunodeficiencia común variable²⁹⁻³¹. En el registro de cáncer por inmunodeficiencias congénitas, casi la mitad de los casos registrados son LNH¹².

Esos pacientes presentan una proporción elevada de LNH variedad inmunoblástica de células B y la tercera parte de los LNH demuestran el genoma del VEB^{30,31}. Los análisis de citocinas de pacientes con inmunodeficiencias primarias con alteraciones linfoproliferativas de células B asociadas al VEB demuestran una anormal inmunomodulación caracterizada por valores elevados de interleucina 4 y bajos de interferón alfa²⁹.

Sida

Entre los tumores asociados a pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), los LNH son los más frecuentes (tabla 3)³²⁻³⁶. Una reciente revisión de 4.954 niños con sida encontró 124 neoplasias, de las cuales 100 eran LNH³⁵. Estos tumores son típicamente de origen de células B con histología de alto grado, variedad Burkitt o inmunoblástica y con predominio de localizaciones extranodales, especialmente en SNC.

Los LNH se desarrollan independientemente de los factores de riesgo para el sida^{32,33}. También se detectan LNH ocultos en las neoplasias de pacientes con sida^{33,34}. Con tratamiento retroviral el riesgo de presentar LNH en los primeros 3 años es del 29%^{32,36}. Casi la mitad de todos los casos estudiados evidencian genomas del VEB.

TABLA 3. Principales tumores asociados al sida³²⁻³⁶

Linfoma no hodgkiniano
Sarcoma de Kaposi
Linfoma de Hodgkin
Tumores musculares
Leiomioma
Leiomioma
Carcinomas
Cervicales
Anales
Hepáticos

Otros grupos

Existen diversos grupos de patologías con alteraciones inmunoinflamatorias que presentan un riesgo mayor al esperado de desarrollar LNH.

Los pacientes sometidos a diálisis renal durante un período de 10 años presentaron un mayor riesgo de LNH (entre 1.651 pacientes se detectaron 4 casos, siendo sólo el 0,15 casos el porcentaje esperado)³⁷.

En síndrome de Sjögren en 146 pacientes seguidos durante más de 8 años se encontraron 7 pacientes con LNH frente a 0,16 casos esperados³⁸.

El lupus eritematoso sistémico también evidencia un mayor riesgo (en 205 pacientes se encontraron 4 casos frente a 0,09 casos esperados)³⁹.

La enfermedad celíaca se asocia a un mayor riesgo de LNH del área gastrointestinal (en 210 pacientes se detectaron 13 casos de LNH frente a 0,11 casos esperados)⁴⁰.

La dermatitis herpetiforme es otra enfermedad con mayor riesgo de LNH (entre 109 casos se desarrollaron 3 LNH frente a 0,03 casos esperados)⁴¹.

Finalmente, otras enfermedades de base inmunitaria, reactiva o inflamatoria crónica (tiroiditis de Hashimoto, bronquiectasias foliculares y conjuntivitis granulomatosas), predisponen a un mayor riesgo de LNH extranodales, localizados en tiroides, tejido broncopulmonar y conjuntival, respectivamente^{12,42}.

Virus

Human T cell leukemia virus type I (HTLV-I)

Desde que se identificaron diversos virus oncogénicos como agentes causantes de LNH en diferentes modelos animales, se propuso la teoría razonable de que los virus también podían intervenir en la génesis de los LNH en los seres humanos⁴³. La primera evidencia fue la del retrovirus humano HTLV-I asociado a los LNH de células T en adultos con inmunofenotipo CD4+, pero esta infección es relativamente rara y apenas contribuye a la incidencia

global de los linfomas en los países occidentales⁴⁴. La infección es endémica del sudeste Asiático, África y América central, calculándose entre 10 y 20 millones de personas infectadas. Tras un período de latencia de 20-30 años, entre el 2 y el 5% de los infectados desarrollan un LNH. El virus se transmite a través de la sangre y derivados, de la leche materna y por vía genital⁴⁵.

Virus de Epstein-Barr (VEB)

El VEB, descubierto en 1964 por microscopía electrónica en cultivos de células del linfoma de Burkitt, está asociado al desarrollo del LNH tipo Burkitt⁴⁶⁻⁴⁸. Este linfoma fue descrito inicialmente por Denis Burkitt en 1958 en África ecuatorial. Posteriormente la misma variedad histológica se ha encontrado en los países occidentales, de forma esporádica y también asociada a la infección con virus de sida, representando el 60% de todos los LNH pediátricos⁴⁸. Las principales diferencias entre el LNH africano y el de los países desarrollados se reflejan en la tabla 4^{18,46-50}.

El VEB es uno de los virus más prevalentes, ya que infecta a más del 90% de personas y persiste durante toda la vida⁴⁶. Es capaz de immortalizar linfocitos B normales en cultivos celulares, transformándolos en líneas linfoblásticas⁴⁷. El VEB actúa como promotor de la proliferación linfoide, aumentando el número de células con riesgo de transformación maligna. Por lo tanto, el VEB, más que la causa del LNH de Burkitt, es un cofactor en su desarrollo. Además, los linfocitos B que expresan el antígeno nuclear del VEB no son reconocidos por los linfocitos T autólogos y no desencadenan la formación de linfocitos T citotóxicos⁴⁶⁻⁴⁸. En la variante africana *Plasmodium falciparum* disminuye el control de las células T sobre los B infectadas por VEB⁴⁷.

Las células tumorales del LNH de Burkitt presentan translocaciones características que afectan siempre al cromosoma 8: translocación t(8:14) presente en el 80% de los casos, translocación t(8:22) en el 15% o translocación

TABLA 4. Principales características clinicopatológicas de las variedades de linfoma de Burkitt africano y de los países occidentales^{18,46-50}

	Linfoma de Burkitt africano	Linfoma de Burkitt occidental	
Paludismo	Endémico	Esporádico	Asociado a sida
Virus de Epstein-Barr	90-98%	20-25%	Variable (30-80%)
Edad	Niños >> adultos	Niños > adultos	Adultos << niños
Incidencia	5-15/10,5/año	0,2-0,3/10,5/año	30-35% de LNH
Síntomas constitucionales	Raros	Frecuentes	Frecuentes
Afectación mandibular	Frecuente	Rara	Rara
Afectación abdominal	Rara	Frecuente	Moderada
Afectación medula ósea	Rara	Moderada	Moderada
Afectación del sistema nervioso central	Frecuente	Moderada	Frecuente

LNH: linfoma no hodgkiniano.

t(2:8) en el 5%. Estas translocaciones se localizan en el punto de rotura del protooncogén *C-myc* en el cromosoma 8. Existe una correlación entre el sitio de la rotura del cromosoma 8 y el origen geográfico del tumor³. En la forma endémica la rotura se localiza en la parte superior del gen *C-myc*, afectando al primer exón en el 75% de los casos. La ubicación del punto de rotura del cromosoma 14 corresponde al gen de las cadenas pesadas de inmunoglobulinas, en el cromosoma 22 a los genes de las cadenas ligeras lambda y en el 2 a las cadenas kappa. Estas mutaciones explican que los LNH-Burkitt sean linfomas de células B con expresión de inmunoglobulinas de superficie⁴⁸⁻⁵¹.

Otros virus

El virus de la hepatitis C (VHC) también se ha asociado a un mayor riesgo de padecer LNH, pero los datos de su relación no son tan convincentes como con el VEB⁵². En un estudio reciente de 2.162 pacientes con hepatitis crónica por VHC seguidos durante cuatro décadas se observó un riesgo mayor al esperado de desarrollar LNH de células B⁵³. El VHC puede incrementar el riesgo de LNH por la activación de linfocitos B y la subsiguiente secreción de IgM con actividad de factor reumatoide y estimulación de células B⁵²⁻⁵⁴.

También el virus del herpes humano 8 se ha detectado en derrames linfomatosos principalmente en pacientes con sida, pero su papel etiopatogénico es más dudoso^{55,56}.

Bacterias

Helicobacter pylori constituye un factor etiológico importante en el desarrollo de los LNH variedad MALT (*mucosa-associated tissue lymphoid*) de localización gástrica⁵⁷. También está reconocido como el agente causal de gastritis crónicas y úlceras gastroduodenales⁵⁸. En un trabajo reciente de base poblacional con casos controles se encontró que los pacientes con úlcera péptica tienen un riesgo 5-6 veces mayor al esperado de desarrollar LNH en estómago, siendo casi todos de células B y de tipo MALT⁵⁹. Además la erradicación de *H. pylori* es fundamental para la regresión y el tratamiento de estos LNH^{57,58}.

Datos recientes sugieren que la apoptosis inducida por *H. pylori* produce respuestas hiperproliferativas de los folículos linfoides submucosos a los antígenos de las células epiteliales gástricas⁶⁰.

Vacunas y medicamentos

Diversas exposiciones médicas se asocian a un mayor riesgo de desarrollar LNH. El uso de vacuna BCG aumentaba los casos de LNH en comparación a los no vacunados, siendo atribuidos a la estimulación antigénica crónica propia de la vacuna BCG⁶¹.

La difenilhidantoína, fármaco anticomicial, induce adenopatías patológicas que desaparecen tras la suspensión.

En algunas ocasiones progresaba a LNH⁶². Este fármaco inhibe inmunológicamente las respuestas de hipersensibilidad retardada mediante un efecto modulador en los mastocitos y en los linfocitos T sensibilizados⁶³.

Otros medicamentos asociados a un mayor riesgo de LNH son la cimetidina y los antagonistas de los receptores H₂ de la histamina⁶⁴.

Entre los supervivientes de cáncer también aparecen los LNH como segundos tumores en mayor proporción a la esperada⁶⁵. Las neoplasias primarias de mayor riesgo son los linfomas de Hodgkin y el cáncer testicular^{65,66}. La mayoría se desarrollan dentro de los 5 años posdiagnóstico. En su génesis se especula que influye, además de la quimioterapia administrada, la inmunosupresión inherente a la enfermedad de Hodgkin⁶⁵.

También se ha descrito un leve riesgo, superior al esperado de LNH entre personas que han recibido transfusiones de sangre o derivados, disminuyendo el riesgo a medida que pasa el tiempo desde la transfusión⁶⁷.

Radiaciones

La radiación ionizante se asocia a un mayor riesgo, no significativo, de desarrollar LNH⁶⁸. Diversos estudios en supervivientes de exposiciones nucleares o en personas con exposición terapéutica, diagnóstica u ocupacional a radiaciones ionizantes, evidencian un ligero incremento del riesgo de LNH o en ocasiones no lo encuentran^{68,69}.

Las radiaciones no ionizantes, sobre todo las electromagnéticas, también incrementan ligeramente el riesgo de LNH en niños⁷⁰. Los trabajos realizados en radioaficionados, ingenieros eléctricos, operadores y cableadores de tendidos eléctricos, no han constatado un riesgo significativamente mayor de desarrollar LNH al esperado^{69,71}.

Ocupaciones

Se han evaluado, con respecto al riesgo de LNH, además de los trabajadores expuestos a radiaciones, otras ocupaciones profesionales relacionadas con pesticidas, solventes y otros trabajos.

Los pesticidas se han asociado con LNH en estudios en granjeros, aplicadores de pesticidas, manufacturación de pesticidas y otras poblaciones expuestas^{70,72,73}. Las personas manipuladoras de herbicidas (ácido fenoxiacético, clorofenoles, insecticidas organoclorados y organofosfatados) presentan un mayor riesgo de LNH en la mayoría, aunque no en todos los estudios^{73,74}. La realización de trabajos bien diseñados donde consten el tipo específico de pesticida o insecticida, el tiempo de exposición, las diversas exposiciones y el polimorfismo de los genes que metabolizan los pesticidas, deben clarificar los riesgos reales de LNH entre las personas expuestas⁷⁵.

Otro grupo de tareas no agrícolas asociadas a un mayor riesgo de LNH incluye a los trabajadores de caucho, refinerías de petróleo, cloruro de vinilo, químicos, tintorerías y mantenimiento de aeronaves. Los agentes etiológi-

cos responsables de este mayor riesgo no han sido definitivamente identificados, pero estas ocupaciones tienen en común la exposición a solventes orgánicos⁷⁶⁻⁷⁸.

Otras profesiones con mayor riesgo abarcan a mujeres empleadas en programas computarizados, carpinteros, peluqueros, maestros, metalúrgicos, carniceros, colocadores de vallas, tejidos de punto y tintoreros^{78,79}.

Exposiciones a animales

La posibilidad de que virus oncogénicos de animales como los de la leucemia felina y bovina aumentaran el riesgo de LNH en las personas expuestas ha motivado la realización de diversos estudios específicos^{80,81}. Entre familiares que conviven con gatos diagnosticados de linfomas maligno, presumiblemente causados por virus, no se ha demostrado un mayor riesgo de LNH que en los casos controles⁸¹. Asimismo, estudios epidemiológicos entre estudiantes de veterinaria y veterinarios no han evidenciado un mayor riesgo de LNH al esperado⁸². Otro estudio realizado sobre 50.000 niños mordidos por perros y seguidos durante 5 años no presentaron un mayor riesgo que el normal⁸³.

Finalmente, apicultores sometidos a 10-100 picaduras de abeja por semana y año que desarrollaban altos valores de anticuerpos contra el veneno de abeja, presentaron un ligero incremento no significativo de LNH respecto a grupos controles⁸⁴. La estimulación antigénica repetitiva parece ser el factor implicado en estos hallazgos.

Dieta

La ingesta elevada de proteínas animales, grasa saturada y leche, así como la disminución del consumo de vegetales, cereales y verduras, se ha asociado en algunos trabajos a un mayor riesgo de LNH⁸⁵⁻⁸⁷.

Un estudio reciente en mujeres demostró un incremento significativo de LNH por el consumo de grandes cantidades de ternera, cerdo y oveja, sin que influyeran los métodos de cocción a altas temperaturas y la consiguiente formación de aminas heterocíclicas⁸⁷.

El consumo de alcohol se ha asociado a resultados muy dispares con relación a los LNH^{88,89}. La ingesta de agua con concentraciones elevadas de nitratos se ha relacionado con un mayor riesgo de LNH⁹⁰, dato que no ha sido ratificado por otros autores⁹¹.

Otros factores relacionados con el estilo de vida

El tabaquismo se ha asociado débilmente a un mayor riesgo de LNH o no se ha encontrado ninguna relación⁹²⁻⁹³. Las mujeres en general y los varones en edades jóvenes y de media edad parecen presentar un mayor riesgo de desarrollar LNH que las personas mayores fumadoras⁹³.

Algunos estudios han sugerido que el uso de tintes capilares, sobre todo el uso continuado de colores oscuros, puede incrementar el riesgo de LNH, mientras otros tra-

bajos no evidenciaron mayor riesgo^{94,95}. Un estudio de cohortes prospectivo de mujeres realizado por la American Cancer Society evidenció una mortalidad mayor a la esperada de LNH entre las que utilizaban más de 10 años tintes capilares negros o marrones⁹⁶.

Estudios ecológicos, basados en la latitud geográfica de residencia, han sugerido una relación directa entre una mayor exposición a la luz solar y LNH⁹⁷. Otros estudios basados en exposiciones potenciales ocupacionales no han ratificado los hallazgos ecológicos⁹⁸.

La actividad física y el riesgo de LNH se han investigado con interés debido a que el ejercicio físico moderado o intenso se acompaña de una inmunosupresión transitoria y los estados genéticos o adquiridos de inmunodeficiencias se asocian a un mayor riesgo de LNH^{18,19}. Los datos obtenidos en estudios de casos controles sobre el ejercicio físico ocupacional no evidencian un incremento de LNH mayor al esperado⁹⁹. Todavía no se dispone de resultados fidedignos entre la actividad física no profesional y el riesgo de LNH, pero el riesgo se eleva de manera significativa entre las personas obesas con un índice de masa corporal superiores a 30 y con hábitos sedentarios⁶⁴.

CONCLUSIONES

Como en muchas otras neoplasias, la mayoría de las causas de los LNH son desconocidas en la actualidad. No obstante, con los estudios y datos disponibles existen diversos factores de riesgo asociados convincentemente al desarrollo de LNH, como son: *a*) inmunodeficiencias congénitas y adquiridas; *b*) infecciones virales por HTLV-I, el VEB y el virus del sida; *c*) infección por *H. pylori*; *d*) uso de difenilhidantoína y fármacos antineoplásicos, y *e*) exposiciones ocupacionales a pesticidas y solventes orgánicos. Los restantes factores de riesgo descritos en la bibliografía aportan datos y resultados menos concluyentes o contradictorios, y son necesarios estudios mejor diseñados para demostrar realmente su acción etiopatogénica.

Finalmente, queremos resaltar las medidas preventivas derivadas de esta revisión bibliográfica. La prevención primaria se orientará a: *a*) detectar y eliminar los hemoderivados positivos a HTLV-I de la misma forma que con el virus del sida; *b*) evitar el uso de la difenilhidantoína, y *c*) extremar las medidas de seguridad en la exposición ocupacional y doméstica a solventes orgánicos y pesticidas. La prevención secundaria se encaminará a monitorizar y detectar precozmente los LNH en sus fases iniciales durante el seguimiento de las inmunodeficiencias congénitas y adquiridas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL et al, eds. Cancer incidence and survival among children and adolescent: United States SEER Program 1975-1995. National Cancer Institute, SEER Program. Bethesda, NIH, 1999; Publ. n.º 99-4649.

2. Shad A, Magrath IT. Malignant non-Hodgkin's lymphomas in children. En: Pizzo PA, Poplak DG, eds. Principles and practice of pediatric oncology, 3.^a ed. Filadelfia: Lippincott-Raven, 1997; 545-587.
3. Sandlund JT, Downing JR, Crist WM. Non-Hodgkin lymphoma in childhood. *N Engl J Med* 1996; 334: 1238-1248.
4. Freedman AS, Nadler LM. Non-Hodgkin lymphomas. En: Holland JF, Frei III E, Bast Jr RC, Kufe DW, Morton DL, Weichelbaum RR, eds. Cancer Medicine, 4.^a ed. Baltimore: Williams-Wilkins, 1997: 2757-2795.
5. Bunin NJ, Meadows MD. Lymphoma in children. En: Holland JF, Frei III E, Bast Jr RC, eds. Cancer Medicine, 4.^a ed. Baltimore: Williams-Wilkins, 1997; 3035-3045.
6. Goldsby RE, Carroll WL. The molecular biology of pediatric lymphomas. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998; 20: 282-296.
7. Linet MS, Ries LAG, Smith MA, Tarone RE, Devesa SS. Cancer Surveillance Series: recent trends in childhood cancer incidence and mortality in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1051-1058.
8. Little J. Epidemiology of Childhood Cancer. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Lyon: IARC, 1999; Sci Publ n.º 149.
9. Harras A, Edwards BK, Blot WS, Ries LAG. Cancer Rates and Risks. National Institutes of Health. National Cancer Institute. Bethesda, NIH, 1996; Publ n.º 96-691.
10. Hartge P. Quantification of the impact of known risk factors on time trends in non-Hodgkin's lymphomas incidence. *Cancer Res* 1992; 52: 5566-5569.
11. Baris D, Zahm SH. Epidemiology of lymphomas. *Curr Op Oncol* 2000; 12: 383-394.
12. Scherr PA, Mueller NE. Non-Hodgkin Lymphomas. En: Schottenfeld D, Fraumeni Jr JF, eds. Cancer epidemiology and prevention, 2.^a ed. Nueva York: Oxford University Press, 1996; 920-945.
13. Cantor KP, Fraumeni JF. Distribution of non-Hodgkin's lymphomas in United States between 1950 and 1975. *Cancer Res* 1980; 40: 2645-2652.
14. Williams RR, Stegens NL, Goldsmith JR. Associations of cancer site and type with occupation and industry from the third National Cancer Survey Interview. *J Natl Cancer Inst* 1977; 59: 1147-1185.
15. Linet MS, Pottern LM, Familial aggregation of hematopoietic malignancies and risk of non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Res* 1992; 52 (Suppl): 5468-5473.
16. Potzsch C, Schaefer HE, Lubbert M. Familial and metachronous malignant lymphoma: absence of constitutional p-53 mutations. *Am J Hematol* 1999; 62: 144-149.
17. Zhu K, Levine RS, Gu Y, Brann EA, Hall I, Caplan LS et al. Non-Hodgkin's lymphoma and family history of malignant tumor in a case-control study (United States). *Cancer Causes Control* 1998; 9: 77-82.
18. Mueller N. Overview of the epidemiology of malignancy in immune deficiency. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 21: 5-10.
19. Knowles DM. Immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders. *Mod Pathol* 1999; 12: 200-217.
20. Kinlen LJ. Immunologic factors, including AIDS. En: Schottenfeld D, Fraumeni Jr JF, eds. Cancer Epidemiology and Prevention, 2.^a ed. Nueva York: Oxford University Press, 1996; 532-545.
21. Opelz G, Henderson R. Incidence of non-Hodgkin lymphoma in kidney and heart transplant recipients. *Lancet* 1993; 342: 1514-1516.
22. Schwab M, Boswald M, Korn K, Ruder H. Epstein-Barr virus in pediatric patients after renal transplantation. *Clin Nephrol* 2000; 53: 132-139.
23. Swerdlow AJ, Giggins LD, Hunt BJ, Thomas JA, Burke MM, Crawford DH et al. Risk of lymphoid neoplasia after cardiothoracic transplantation: a cohort study of the relation to Epstein-Barr virus. *Transplantation* 2000; 69: 897-904.
24. Curtis RE, Travis LB, Rowlings PA, Socie G, Kingma DW, Banks PM et al. Risk of lymphoproliferative disorders after bone marrow transplantation: a multi-institutional study. *Blood* 1999; 94: 2208-2216.
25. Deeg HJ, Socie G. Malignancies after hematopoietic stem cell transplantation: many questions, some answers. *Blood* 1998; 91: 1833-1844.
26. Kinlen LJ, Sheil AG, Peto J, Doll R. Collaborative United Kingdom-Australasian study of cancer in patients treated with immunosuppressive drugs. *Br Med J* 1979; 2: 1461-1466.
27. Gridley G, Mc Loughlin JK, Ekblom A, Klareskog L, Adami HO, Hacker DG et al. Incidence of cancer among patients with rheumatoid arthritis. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 307-311.
28. Silman AJ, Petrie J, Hazleman B, Evans SJW. Lympho-proliferative cancer and other malignancy in patients with rheumatoid arthritis treated with azathioprine: a 20 years follow-up study. *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 988-992.
29. Filipovich AH, Mathur A, Kamat D, Shapiro RS. Primary immunodeficiencies: genetic risk factors for lymphoma. *Cancer Res* 1992; 52: 5465-5467.
30. Seidemann K, Henze G, Beck JD, Sauerbrey A, Kaulh J, Mann G et al. Non-Hodgkin's lymphoma in pediatric patients with chromosomal breakage syndromes (AT and NBS): experience from the BFM trials. *Ann Oncol* 2000; 11 (Suppl): 141-145.
31. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999; 92: 34-48.
32. Tulpule A, Levine A. AIDS-related lymphoma. *Blood Rev* 1999; 13: 147-150.
33. Biggar RJ, Rabkin CS. The epidemiology of AIDS-related neoplasms. *Hematol Oncol Clin N Am* 1996; 10: 997-998.
34. Cote TR, Biggar RJ, Rosenberg PS, Devesa SS, Percy C, Yellin FJ et al. Non-Hodgkin's lymphoma among people with AIDS: incidence presentation and public health burden. AIDS/Cancer Study Group. *Int J Cancer* 1997; 73: 645-650.
35. Biggar RJ, Frisch M, Goedert JJ. Risk of cancer in children with AIDS. *JAMA* 2000; 284: 205-209.
36. Grulich AE. AIDS-associated non-Hodgkin's lymphoma in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 21: 27-30.
37. Kinlen LJ, Eastwood JB, Kerr DN, Moorhead JF, Oliver DO, Robinson BH et al. Cancer in patients receiving dialysis. *Br Med J* 1980; 1: 1401-1403.
38. Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM, Hoover R, Kimberly RP, Budman DR et al. Increased risk of lymphoma in Sicca syndrome. *Ann Intern Med* 1978; 89: 888-892.
39. Petterson T, Pukkala E, Teppo L, Friman C. Increased risk of cancer in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 437-439.
40. Holmes GKT, Stokes PL, Sorahan TM et al. Celiac disease, gluten-free diet, and malignancy. *Gut* 1976; 17: 612-619.
41. Leonard JN, Tucker WF, Fry JS, Coulter CA, Boylston AW, McMinn RM et al. Increased incidence of malignancy in dermatitis herpetiformis. *Br Med J* 1983; 1: 16-18.
42. Zinzani OL, Magagnoli M, Galienu P, Martelli M, Poletti V, Zaja F et al. Nongastrointestinal low-grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: analysis of 75 patients. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1254-1258.

43. Blattner WA. Human retroviruses and their role in cancer. *Proc Assoc Am Physicians* 1999; 111: 563-572.
44. Mueller N. The epidemiology of HTLV-I infection. *Cancer Causes Control* 1991; 2: 37-52.
45. Ferrís Tortajada J, García Castell J, López Andreu JA. Virus oncógenos. La prevención pediátrica (parte II). *Rev Esp Pediatr* 1996; 52: 446-452.
46. Cohen JI. Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med* 2000; 343: 481-492.
47. Hsu JL, Glaser SL. Epstein-Barr virus-associated malignancies: epidemiologic patterns and etiologic implications. *Rev Oncol Hematol* 2000; 34: 27-53.
48. Philip T, Bergeron L. Le lymphome de Burkitt: un modèle pour la cancérologie pédiatrique. *Arch Pediatr* 2000; 7: 924-926.
49. Magrath IT. African Burkitt's lymphoma: History, biology, clinical features, and treatment. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1991; 13: 222-246.
50. Hecht JL, Aster JL. Molecular biology of Burkitt's lymphoma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3707-3721.
51. Inghirami G, Grignani F, Sternas L, Lombardi L, Knowles DM, Dalla-Favera R. Down-regulation of LFA -1 adhesion receptors by c-myc oncogene in human B lymphoblastoid cells. *Science* 1990; 250: 682-686.
52. Hausfater P, Cacoub P, Rosenthal E, Bernard N, Loustaud-Ratti V, Le Lostec Z et al. Hepatitis C virus infection and lymphoproliferative diseases in France: a national study. *Am J Hematol* 2000; 64: 107-111.
53. Ohsawa M, Shingu N, Miwa H, Yoshihara H, Kubo M, Tsukuma H et al. Risk of non-Hodgkin's lymphoma in patients with hepatitis C virus infection. *Int J Cancer* 1999; 80: 237-239.
54. Dammacco F, Gatti P, Sansonno D. Hepatitis C virus infection mixed cryoglobulinemia, and non-Hodgkin's lymphoma: an emerging picture. *Leuk Lymphoma* 1998; 31: 463-476.
55. Carbone A, Cilia AM, Gloghini A, Capello D, Perin T, Bontempo D et al. Primary effusion lymphoma cell lines harbouring human herpesvirus type 8 associated. *Leuk Lymphoma* 2000; 36: 447-456.
56. Ariad S, Benharroch D, Lupu L et al. Early peripheral lymph node involvement of human herpesvirus 8 associated, body cavity-based lymphoma in a human immunodeficiency virus-negative patient. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 753-755.
57. Morgner A, Bayerdorffer A, Neubauer A, Stolte M. Gastric MALT lymphoma and its relationship to *Helicobacter pylori* infection: management and pathogenesis of the disease. *Microsc Res Tech* 2000; 48: 349-356.
58. Ferrís Tortajada J, García Castell J, López Andreu J. Oncogénesis microbiana. La prevención pediátrica. *Acta Pediatr Esp* 1998; 56: 212-217.
59. Vineis P, Crosignani P, Sacerdote C, Fontana A, Masala G, Miligi L et al. Hematopoietic cancer and peptic ulcer: a multicenter case-control study. *Carcinogenesis* 1999; 20: 1459-1463.
60. Takagi A, Watanabe S, Igarashi M, Koike J, Hasumi K, Deguchi R et al. The effect of *Helicobacter pylori* on cell proliferation and apoptosis in gastric epithelial cell lines. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14 (Suppl): 188-192.
61. Kendrick MA, Lomstock GW. BCG vaccination and the subsequent development of cancer in humans. *J Natl Cancer Int* 1981; 66: 431-437.
62. Li FP, Willard DR, Goodman R, Vawter G. Malignant lymphoma after diphenylhydantoin (dilantin) therapy. *Cancer* 1975; 36: 1359-1362.
63. Mekori YA, Weitzman GL, Galli SJ. Reevaluation of reserpine induced supresión of contact sensitivity. *J Exp Med* 1985; 162: 1935-1953.
64. Holly EA, Lele C, Bracci PM, McGrath MS. Case-control study of non-Hodgkin's lymphoma among women and heterosexual men in the San Francisco Bay Area, California. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 375-389.
65. Henry-Amar M. Second cancer after the treatment of Hodgkin's disease: a report from the International Database on Hodgkin's Disease. *Ann Oncol* 1992; 4 (Suppl): 117-128.
66. Kaldor JM, Day NE, Band P, Choi NW, Clarke EA, Coleman MP et al. Second malignancies following testicular cancer, ovarian cancer and Hodgkin's disease: an international collaborative study among cancer registries. *Int J Cancer* 1987; 39: 571-585.
67. Blomberg J, Moller T, Olsson H, Anderson H, Jonsson M. Cancer morbidity in blood recipients. Results of a cohort study. *Eur J Cancer* 1993; 29: 2101-2105.
68. Boice JD. Radiation and non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Res* 1992; 52 (Suppl): 5489-5491.
69. Burnett C, Robinson C, Walker J. Cancer mortality in health and science technicians. *Am J Ind Med* 1999; 36: 155-158.
70. Savitz DA, Wachtel H, Barnes FA, John EM, Tvrdik JG. Case-control study of childhood cancer and exposure to 60 Hz magnetic fields. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 21-38.
71. Milham S. Increased mortality in amateur radio operators due to lymphatic and hematopoietic malignancies. *Am J Epidemiol* 1988; 127: 50-54.
72. Hardell L, Eriksson M. A case-control study of non-Hodgkin lymphoma and exposure to pesticides. *Cancer* 1999; 85: 1353-4360.
73. Zahm SH, Blair A. Pesticides and non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Res* 1992; 52 (Suppl): 5485-5488.
74. Blair A, Cantor KP, Zahm SH. Non-Hodgkin's lymphoma and agricultural use of the insecticide lindane. *Am J Ind Med* 1998; 33: 82-87.
75. Georgellis A, Kolmodin-Hedman B, Kouretas D. Can traditional epidemiology detect cancer risk caused by occupational exposure to pesticides? *J Exp Clin Cancer Res* 1999; 18: 159-166.
76. Persson B, Fredrikson M. Some risk factors for non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Occup Med Environ Health* 1999; 12: 135-142.
77. Miligi L, Seniori LA, Crosignani P, Fontana A, Masala G, Nanni O et al. Occupational, environmental, and life-style factors associated with the risk of hematolymphopoietic malignancies in women. *Am J Ind Med* 1999; 36: 60-69.
78. Knutsson A, Damber L, Jarvholm B. Cancers in concrete workers: results of a cohort study of 33.668 workers. *Occup Environ Med* 2000; 57: 264-267.
79. Robinson CF, Walker JT. Cancer mortality among women employed in fact-growing US occupations. *Am J Ind Med* 1999; 36: 186-192.
80. Donham SS, Van der Maaten MJ, Miller JM, Kruse BC, Rubino MJ. Seroepidemiologic studies on the possible relationships of human and bovine leukemia: brief communication. *J Natl Cancer Int* 1977; 59: 851-853.
81. Schneider R. Human cancer in households containing cats with malignant lymphoma. *Int J Cancer* 1972; 10: 338-344.
82. Blair A, Hayes HM. Cancer and other causes of death among U.S. veterinarians, 1966-1977. *Int J Cancer* 1980; 25: 181-185.
83. Norris FD, Jackson EW, Aaron E. Prospective study of dog bite and childhood cancer. *Cancer Res* 1971; 31: 383-386.
84. Mc Donald JA, Li FP, Mehta CR. Cancer mortality among beekeepers. *J Occup Med* 1979; 21: 811-813.
85. Cunningham A. Lymphomas and animal-protein consumption. *Lancet* 1976; 2: 1184-1186.
86. Tavani A, Pregnolato A, Negri E, Franceschi S, Serraino D, Carbone A et al. Diet and risk of lymphoid neoplasms and soft tissues sarcomas. *Nutr Cancer* 1997; 27: 256-260.

87. Zhang S, Hunter DJ, Rosner BA, Colditz GA, Fuchs CS, Speizer FE et al. Dietary fat and protein in relation to risk of non-Hodgkin's lymphoma among women. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1751-1758.
88. Brown LM, Gibson R, Burmeister LF, Schuman LM, Everett GD, Blair A. Alcohol consumption and risk of leukemia non-Hodgkin's lymphoma, and multiple-myeloma. *Leuk Res* 1992; 16: 979-984.
89. Chiu BCH, Cerhan JR, Gapstur SM, Sellers TA, Zheng W, Lutz CT et al. Alcohol consumption and non-Hodgkin's lymphoma in a cohort of older woman. *Br J Cancer* 1999; 80: 1476-1482.
90. Ward MH, Mark SD, Cantor KP, Weisenburger DD, Correa-Villasenor A, Zahm SH. Drinking water nitrate and the risk of non-Hodgkin's lymphoma. *Epidemiology* 1996; 7: 465-471.
91. Law G, Parslow R, Mckinney P et al. Non-Hodgkin's lymphoma and nitrate in drinking water: a study in Yorkshire, United Kingdom. *J Epidemiol Comm Health* 1999; 53: 383-384.
92. Linet MS, Mc Laughlin JK, Hing AW, Wacholder S, Co Chien HT, Schuman LM et al. Is a cigarette smoking a risk factor for non-Hodgkin's lymphoma or multiple myeloma: results from the lutheran brotherhood cohort study. *Leuk Res* 1992; 16: 621-624.
93. Freedman DS, Tolbert PE, Coates R, Brann EA, Kjeldsberg CR. Relation of cigarette smoking to non-Hodgkin's lymphoma among middle-aged men. *Am J Epidemiol* 1998; 148: 833-841.
94. Thun MJ, Altekruse SF, Namboodiri MM, Calle EE, Myers DG, Heath CE Jr. Hair dye use and risk of fatal cancer in Unites States women. *J Natl Cancer Int* 1994; 86: 210-215.
95. Holly EA, Lele L, Bracci PM. Hair-color products and risk for non-Hodgkin's lymphoma: a population-based study in the San Francisco Bay area. *Am J Public Health* 1998; 88: 1767-1773.
96. Altekruse SF, Henley SJ, Thun MJ. Deaths from hematopoietic and other cancer in relation to permanent hair dye use in a large prospective study (United States). *Cancer Causes Control* 1999; 10: 617-625.
97. Adami J, Gridley G, Nyren O, Dosemeci M, Linet M, Glimelius B et al. Sunlight and non-Hodgkin's lymphoma: a population-based cohort study in Sweden. *Int J Cancer* 1999; 80: 641-645.
98. Freedman DM, Zahm SH, Dosemeci M. Residential and occupational exposure to sunlight and mortality from non-Hodgkin lymphoma: composite (threefold) case-control study. *Br Med J* 1997; 314: 1451-1455.
99. Zahm SH, Hoffman-Goetz L, Dosemeci M, Cantor KP, Blair A. Occupational physical activity and non-Hodgkin's lymphoma. *Med Sci Sports Exer* 1999; 31: 566-571.