

11227



Universidad Nacional Autónoma de México

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

FACULTAD DE MEDICINA

LINFOMA

T E S I S

Que para obtener el Titulo de:

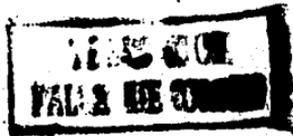
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

P r e s e n t a

DRA ANA MARIA GONZALEZ MENDEZ



México, D. F.



1986



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

1.- INTRODUCCION.....	I
2.- HISTORIA Y DEFINICION.....	4
3.- CLASIFICACION Y TIPOS PRINCIPALES DE LINFOMAS.....	9
4.- TRATAMIENTO.....	29
5.- OBJETIVOS.....	37
6.- MATERIAL Y METODOS.....	38
7.- RESULTADOS.....	39
8.- CONCLUSIONES.....	51
9.- BIBLIOGRAFIA.....	53

INTRODUCCION.

En vista de que siempre hemos tenido que utilizar estadísticas de otros países para hablar de la frecuencia relativa del linfoma y de otras enfermedades, hicimos que despertar en nosotros el interés por preparar la presente tesis sobre el grupo de enfermedades del sistema linforetículoendotelial.

Entre las dificultades que hasta ahora han obstaculizado la realización de estudios estadísticos y publicaciones científicas sobre el linfoma corresponde: I.-Al -- hecho de que aunque el linfoma no es una enfermedad rara, tampoco es muy común y por ende es casi imposible que un solo Hospital Mexicano acumule bastantes casos para merecer su análisis y publicación.(I).

Pocas neoplasias han sido motivo de tantas investigaciones como los linfomas, los métodos terapéuticos que se emplean para controlar o paliar la enfermedad son innumerables; sin embargo, existe cierto caos científico -- sobre este tema. Existe toda una gama de resultados respecto a la terapéutica de este grupo de padecimientos, desde los más alentadores hasta los más decepcionantes, y todas encuentran representación en la opinión de diferentes autores. Todos y cada uno de los métodos de tratamiento pretenden ayudar a mayor número de enfermos. La Radioterapia, quimioterapia y la cirugía en todas las combinaciones imaginables, se disputan los mejores resultados del tratamiento e intentan demostrar su superioridad en publicaciones y estadísticas.

Entre los procesos malignos, los linfomas ocupan un

sitio muy importante; son las neoplasias malignas que debe conocer el Médico General, el cirujano y los especialistas de diferentes disciplinas Médicas, ya que la extensa difusión que tiene en el organismo el tejido linforreticuloendotelial y la tendencia de los linfomas a la generalización, hacen que pueden afectar casi todos los ganglios superficiales y o profundos y diversos aparatos y sistemas.(2).

Es así como, si bien generalmente la exteriorización clínica se denuncia por crecimiento de los ganglios superficiales y profundos, en su curso evolutivo pueden verse comprometidos, el tubo digestivo, el aparato respiratorio, el sistema nervioso, el esqueleto, la piel, etc.

Más interesante resulta el hecho de que, con relativa frecuencia, la enfermedad se inicia en un sector extraganglionar, en donde ocasionalmente permanece localizada por un tiempo variable; también puede manifestarse como una enfermedad autónoma visceral y motiva entonces la consulta con un especialista; así acontece en las localizaciones de la órbita, las amígdalas, etc.

Muchos factores limitan el valor de las estadísticas pero el principal parece ser el número de casos. La variación probable o el error estadístico es más o menos igual a la raíz cuadrada del número de casos estudiados.

En el presente trabajo se hace un estudio comparativo entre la edad y el sexo, y en los casos en que el material revisado es suficiente se menciona el período de supervivencia de los enfermos.

Se señalan el valor y las limitaciones de los métodos

clínicos que nos permiten diagnosticar el linfoma en las etapas iniciales de la enfermedad.

Clinicamente, debe tenerse presente que los linfomas, como muchos otros tumores malignos, pueden evolucionar durante corto tiempo sin ninguna manifestación, o con síntomas tan poco aparentes que no obligan al paciente a solicitar atención médica; también es del conocimiento general que con frecuencia, cuando los síntomas descritos clínicamente hacen su aparición, la enfermedad ha alcanzado etapas clínicas muy avanzadas.(3).

HISTORIA Y DEFINICION.

La historia de los linfomas se inició en realidad con los estudios clínicos y las observaciones pseudomicroscópicas de Thomas Hodgkin, ya que sin duda, la enfermedad que lleva su nombre, la mejor conocida y la mas común del grupo de los linfomas.

En 1832, Sir Thomas Hodgkin(4), llamó la atención sobre un trastorno caracterizado por crecimiento progresivo de los ganglios linfáticos asociados a esplenomegalia y desenlace fatal; su trabajo fué publicado con el título de "Sobre la apariencia morbida sobre los ganglios linfáticos y del bazo", (5).

El estudio clínico, años después el histopatológico, se llevaron a cabo en siete pacientes que presentaban crecimiento generalizado de los ganglios linfáticos y esplenomegalia. En la actualidad se sabe que este autor incluyó a pacientes con tuberculosis ganglionar y con leucemia, pero un siglo después y con la ayuda de los microscópicos modernos, Herbet Fox (6) hizo estudios minuciosos en los tejidos pertenecientes a algunos de los casos originales estudiados por Hodgkin .(7).

Las observaciones de Hodgkin se habian quedado en el olvido hasta que en 1856, Sir Samuel Wilks (8) dirigió la atención hacia ellos y deploró el hecho de que Hodgkin no las hubiere concluido. De acuerdo con Hale-White, (9) Hodgkin debe su celebridad a la caballerosa honestidad de Wilks, quien en 1865 publicó un trabajo titulado "Casos de crecimiento de los ganglios linfáticos y del bazo, o enf. de Hodgkin", en el cual añadió

a la descripción original, la frecuencia de la invasión del hígado, así como también la de los riñones y de los pulmones; también delimitó perfectamente este padecimiento de la leucemia.

Probablemente el primer intento destinado a separar esta entidad de las leucemias fué hecho por Hughes(10) y por Bennett y Virchow quienes establecieron su autonomía en 1845. Este conocimiento iniciado por Wilks y Virchow y complementado por otros, permitió agregar los casos de leucemia linfática y mielóide, que cursan también con crecimiento de ganglios linfáticos, esplenomegalia, ataque al edo general e irremisiblemente causan la muerte, de otros cuadros clínicos cuyo curso y desenlace es similar, pero que no presentan datos de leucemia; a estos se les llamó pseudoleucemias. Se separaron sucesivamente el linfosarcoma localizado, el difuso, ciertas adenopatías granulomatosas de etiología específica (sífilis y tuberculosis) y la enf. de Hodgkin, cuya imagen histopatológica describió Stenberg; el resto se ha subdividido progresivamente de acuerdo del avance de las investigaciones.

Se olvida con frecuencia que las células gigantes, fundamento del cuadro histopatológico de la Enf. de Hodgkin fueron descritas por primera vez por Greenfield; - este autor dió a conocer en 1878 una descripción microscópica detallada y señaló la existencia de fibrosis; veinte años mas tarde, Stenberg realizó nuevos estudios y 6 años antes, en 1892, Goldman indicó la existencia de eosinofilia; en 1902 Dorothy Reed se dedicó ampliamente al estudio histopatológico de la enfermedad que nos ocu-

pa y describió la imagen microscópica típica; cinco años después en 1907, Longcope hizo lo mismo. A las células gigantes se les dió el nombre de células de Reed-sternberg en memoria de aquellos que tanto tiempo dedicaron a su estudio.

Debemos de recordar que sin el cuadro clínico de la Enf. de Hodgkin ésta no habría llegado a ser una entidad bien definida; este cuadro se caracteriza por fiebre, -- crecimiento del bazo, ataque al edo general, prurito y -- los estadios hematológicos que presentan una gran variedad de manifestaciones, adenomegalia única o múltiple, -- no dolorosa, frecuentemente de una sola estación linfática y de dimensiones variables.

Si se revisa la literatura médica, se observa que -- prácticamente todo lo que puede ser investigado en relación con los linfomas se ha sometido a estudios rigurosos y bien planeados, pero aún existe un buen número de preguntas importantes sin respuesta; entre ellas las que se refieren a la etiología de los linfomas. Se piensa que estas enfermedades pueden ser neoplasias o inflamación, o una combinación de ambas, o bien una consecuencia de -- alteraciones metabólicas. Cada una de estas teorías tienen argumentos en pro y en contra.

En lo que concierne al tratamiento tampoco hay unanimidad de criterios hasta la fecha (Hoster y Dratman, -- Craver y Rolnick) dado que se desconoce la etiología de estos procesos. Al revisar la literatura médica causa -- desconcierto la gran cantidad de recursos terapéuticos -- empleados, desde el viejo arsénico hasta los mas modernos

agentes químicos como la mostaza nitrogenada, la vacunación, la cirugía, las sustancias radiactivas y las radiaciones. Si se toman en cuenta los resultados obtenidos; esto no significa que las otras medidas no sean útiles, ya que todas las mencionadas anteriormente son eficaces en algunos casos para el control de los síntomas, y en muchos otros, para prolongar la vida. En las etapas iniciales la cirugía proporciona algunos resultados benéficos.

Al estudiar estas enfermedades se puede apreciar -- que es difícil encontrar dentro de la clínica y de la anatomía patológica, un grupo de padecimientos sobre los cuales existan más controversias; se han hecho una multitud de clasificaciones que se basa sólo en el aspecto morfológico de sus componentes; esta es la razón por la que cada autor los ha designado con nombres diferentes y por qué en ocasiones, algunas entidades distintas se clasifican bajo una sola designación; para que esto acontezca, es preciso definir perfectamente las líneas de demarcación entre los diversos tipos de linfoma, incluyendo los de transición.

DEFINICION DE LINFOMA.

El término linfoma se aplica a un conjunto de padecimientos que tienen su origen en el sistema linforreticuloendotelial; desde el punto de vista histopatológico son crecimientos tumorales que involucran de manera predominante a los ganglios linfáticos. El cuadro microscópico está constituido por un tejido atípico, a veces -- pleomórfico, exuberante, que puede acompañarse de proli-

feración del tejido conjuntivo y que en conjunto forman una imagen característica. Sin embargo en ocasiones los datos para clasificarlos como procesos neoplásicos malignos no son totalmente concluyentes, por lo que a menudo se le incluye entre los procesos inflamatorios.(II)(12).

Clinicamente y como resultado de la disfunción que tiene en el organismo el sistema linforreticuloendotelial, el linfoma tiene síntomas muy variados. A menudo cursa con signos de toxicidad, de crecimiento ganglionar, de hepato y esplenomegalia e irremisiblemente, en un plazo variable causa la muerte.

CLASIFICACION Y TIPOS PRINCIPALES DE LINFOMA.

Los linfomas son un grupo de enfermedades malignas, usualmente de los nódulos linfáticos o en el tejido linfóide del parénquima de los órganos tales como el intestino, pulmón o piel con una imagen histológica característica. Si no son tratados ellos tienen un curso variable pero progresivo hacia la muerte.

Los linfomas malignos son clasificados usualmente en dos grupos: Enf. de Hodgkin es uno y Linfoma no Hodgkin de Rappaport. Cada uno de esos grupos han sido divididos posteriormente en subcategorías. Las clasificaciones más comunes de Enf. de Hodgkin son: Una la descrita por Lukes y Butler, y la otra establecida internacionalmente en Rye en el año 1965. Los otros linfomas son descritos por la clasificación de Rappaport.

La clasificación histopatológica de Enf. de Hodgkin establecida en Rye es la siguiente:

- 1.-Predominio linfocitario, P.L.-Abundantes linfocitos normales, raras células de R-S.
- 2.-Esclerosis nodular, EN. Bandas de fibras colágenas birrefringentes separan completa o parcialmente nódulos celulares que contienen células plasmáticas, neutrófilos eosinófilos y células R-S. El amplio citoplasma blanquecino de estas últimas pueden retraerse durante la fijación, dejando espacios lacunares en torno a los núcleos.
- 3.-Celularidad Mixta, C.M.-Comprende un infiltrado polimorfo (células plasmáticas, neutrófilos, linfocitos, eosinófilos) y un número pequeño de células de R-S.
- 4.-Depleción linfocitaria, D.L.-Escasos linfocitos y nu-

merasas células de R-S. (13)

Los linfomas no Hodgkin clasificados histopatológicamente por Rappaport tiene dos subcategorías principales basadas en la arquitectura del nódulo linfático: difuso y nodular. Los que presentan patrón nodular tienden a seguir un patrón indolente, mientras que el patrón difuso, con excepción de aquellas formas bien diferenciadas tienen una rápida evolución clínica. Los subtipos nodular y difuso son más tarde definidos por la descripción de la morfología de los hallazgos de las células, tales como linfocíticas, histiocíticas, y mixtos de los dos tipos celulares, los linfomas mixtos. (14).

La clasificación basada en estudios ultraestructurales y técnicas inmunológicas delinean células T y B, han sido propuestas por Collins y otros.

El término histiocítico usado por Rappaport designa la aparición de células histiocíticas grandes. Cerca del 80% de todos los linfomas histiocíticos y linfocíticos son ahora conocidos como una proliferación de cel. B monoclonal incluyendo las lesiones en todos estos pacientes con formas nodulares de la enfermedad. En verdad los linfomas de Cel. T son poco conocidas y son usualmente vistas en niños y adolescentes con adenopatía mediastinal y un patrón sanguíneo de leucemia con linfoblastos en sangre periférica.

En verdad la enfermedad histiocítica maligna es la reticulosis histiocítica medular, indicando que la célula de origen en la enf. de Hodgkin es un histiocito (15)

El linfoma de Burkitt es un linfoma difuso de células B que es primeramente observado en niños africanos.

TABLA 1.-CLASIFICACION HISTOPATOLOGICA DE ENF. HODGKIN.

PREDOMINIO LINFOCITARIO
 ESCLEROSIS NODULAR
 CELULARIDAD MIXTA
 DEPLECION LINFOCITARIA

TABLA 2.-CLASIFICACION DE LINFOMA NO HODGKIN SEGUN RAPPAPORT

LINFOMAS NODULARES(FOLICULARES)

Linfocítico bien diferenciado
 linfocítico poco diferenciado
 Mixto(linfocítico-histiocítico)
 Histiocítico

LINFOMAS DIFUSOS

LINFOCITICO BIEN DIFERENCIADO
 LINFOCITICO POCO DIFERENCIADO
 MIXTO LINFOCITICO-HISTIOCITICO
 HISTIOCITICO
 INDIFERENCIADO

LINFOMA DE BURKITT

LINFOMA LINFOBLASTICO

LINFOMAS INCLASIFICABLES

En las regiones del Este de Africa y Nueva Guinea, la evidencia de la infección con virus herpes Epstein-Barr ha sido observada. El niño en Africa más comunmente - presenta tumor linfático frecuentemente alrededor de hueso, frecuente es la mandíbula. El niño Americano por otra parte presenta la enfermedad con afección en sitios abdominal o pélvico, particularmente tracto gastrointestinal y en forma poco frecuente la mandíbula. itios de afección secundarios de la variedad africana incluyen frecuentemente a vísceras abdominales, ovarios, mama y meninges, poco frecuente diseminación a médula ósea.

Ambas enfermedades eventualmente afectan la médula - ósea y el líquido cefalorraquídeo en una tercera parte de los pacientes.

La linfadenopatía angioinmunoblástica no es considerada como una enfermedad maligna histológicamente pero sino mas bien una forma extrema de reacción de hipersensibilidad. Este linfoma como desorden sistémico mas frecuentemente ocurre en adultos y los hallazgos clínicos se observan al igual que en los pacientes con Enf. de Hodgkin avanzada u otros linfomas. La linfadenopatía generalizada, hepatomegalia, esplenomegalia, fiebre, sudoración y pérdida de peso seguido se presentan en esta enfermedad

En la mitad de los pacientes, un prurito generalizado puede preceder los síntomas constitucionales severos.

En un pequeño número de pacientes una historia de ingestión de drogas puede existir.

Casi todos los pacientes tienen evidencia de anemia y un 25% es debido a prueba de Coombs positiva a anemia he-

móltica. Leucocitosis y eosinofilia pueden ser también una parte del patrón sanguíneo periférico. La mayoría de los pacientes tienen una hipergamaglobulinemia policlonal. (16)

Cuando el agrandamiento de los nódulos linfáticos son biopsiados, las alteraciones pueden ser observadas por la estructura nodular o una proliferación celular -- pleomórfica en la cual inmunoblastos, linfocitos, y células plasmáticas predominantes. La proliferación vascular y el material eosinofílico intersticial se ve frecuentemente. El resto del curso clínico puede variar significativamente. "prox. 25% de los pacientes tienen una larga sobrevida sobre los 4 años, con o sin terapia esteroidea y nunca requieren quimioterapia intensiva. Otros 25% tienen una sobrevida similar pero solamente cuando la quimioterapia intensiva es administrada. El resto de pacientes tiene un rápido curso que termina en la muerte.

Gran cantidad de eventos terminales como infección, insuficiencia renal, y hepática se presentan.

PRESENTACION DE SIGNOS Y SINTOMAS

ENFERMEDAD DE HODGKIN.- Los pacientes jóvenes con enfermedad de Hodgkin usualmente vienen al Médico con adenopatías. El engrandecimiento de los nódulos linfáticos puede ser asintomático, con dolor, o estar asociados con síntomas de fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso, y algunas veces prurito. La fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso son referidas como síntomas B y se ha demostrado que tienen correlación con la enfermedad más avanzada y un pobre pronóstico. El prurito --

frecuentemente se acompaña de fiebre pero no tiene significado cuando se observa como hallazgo solo. La enfermedad en gente joven es seguida detectada por hallazgos de adenopatías mediastinal en una placa de tórax de rutina o en una placa tomada debido a una tos seca no productiva. Esta presentación es muy común si la Enf. de Hodgkin es variedad esclerosis nodular.

En pacientes viejos con Enf. de Hodgkin el tumor comúnmente está asociado con fiebre, sudoración nocturna, o ambos, así como por malestar y pérdida de peso. En algunos casos el agrandamiento de los nódulos linfáticos están localizados exclusivamente en el abdomen. Estos pacientes no tienen nódulos linfáticos engrandecidos y usualmente son asignados por el Médico por un Dx. diferencial de fiebre de origen oscuro. Si el Dx. de Enf. de Hodgkin se establece, la variedad de linfocitos disminuidos es mas frecuente. (17).

Si la fiebre ha sido el síntoma de presentación en el paciente con Enf. de Hodgkin en el grupo de cualquier edad usualmente remite como curso natural.

Un patrón de fiebre cíclica conocida como fiebre de Pel-Ebstein también ha sido observada en pacientes con Enf. de Hodgkin. Este patrón de temperatura está caracterizado por varios días a semanas de fiebre alternando con períodos afebriles. Es poco frecuente que el síndrome de la vana cava sea el síntoma primario en un paciente con Enf. de Hodgkin. (18)

— LINFOMA LINFOCITICO E HISTIOCITICO.—Los pacientes con linfoma linfocítico pobremente diferenciado presenta -

un cuadro clínico mas uniforme que en los otros tipos. La enfermedad afecta a adultos sobre la edad de los 40 años. Este hallazgo en niños es raro y tal diagnóstico debe sugerir una hiperplasia reactiva. El linfoma nodular pobremente diferenciado es comunmente asintomático al principio. La adenopatía axilar, cervical e inguinofemoral es la presentación más común. Porque el linfoma linfocítico comunmente afecta al tracto gastrointestinal: masas abdominales grandes, retroperitoneales o nódulos linfáticos-mesentéricos que causan problema gastrointestinal agudo, incluyendo obstrucción, hemorragia o intususcepción. Los síntomas de fiebre sudoración nocturna y o pérdida de peso son menos comunes en pacientes con linfoma linfocítico e histiocítico, y su presencia o ausencia está menos relacionado con el pronóstico.

La linfadenopatía del linfoma nodular puede estar presente por un período muy largo de tiempo; seguido - por una biopsia que puede ser interpretada como atípica o hiperplásica. Vistas subsecuentes de la biopsia inicial y comparación con una segunda biopsia frecuentemente revela que el linfoma estaba presente desde el principio. En muchos pacientes, en uno o varios nódulos linfáticos aumentados de tamaño es obvio. Aún cuando el exámen es mas extenso con linfangiografía y otras pruebas son hechas, el aumento de linfadenopatías simétricamente, es facilmente revelado. El bazo del paciente con linfoma nodular poco diferenciado frecuentemente es grande pero asintomático al principio de la enfermedad.

La afección del tejido linfoide en el anillo de --

Waldeyer y tejido linfático epitroclear es un problema - clínico más en pacientes con linfoma nodular poco diferenciado que en pacientes con enfermedad de Hodgkin. Las masas linfoides paravertebrales puede resultar en derrame pleural o ascitis o ambos. Es extremadamente raro para el sistema nervioso central ser el primer afectado, sin embargo la compresión de nervios periféricos y masas tumorales epidurales puedan desarrollarse. Algunos pacientes -- presentan un cuadro clínico de leucemia de células linfosarcoma con células blancas en sangre mas arriba de 100,000 por mm³ con evidencia de linfoma nodular en nódulos linfáticos.

En contraste en pacientes con linfoma nodular poco diferenciado, en los pacientes que tienen linfomas difusos, formalmente llamados linfomas de células reticulares y los linfomas linfocíticos difusos frecuentemente se presentan con manifestación local extralinfática. Sin embargo la historia natural es mas agresiva que en linfoma -- nodular difuso poco diferenciado, con rápido crecimiento de la masa tumoral. En la cuarta parte de los casos diagnosticados la enfermedad está localizada a un solo lado. Los nódulos linfáticos mas frecuentemente afectados y predominantemente localizados en el cuello, la afección del tracto gastrointestinal, hueso, tiroides, testículos, cerebro y nódulos linfáticos del anillo de Waldeyer también ocurre frecuentemente. La médula ósea está afectada inicialmente en menos del 10% de los pacientes y no es -- comunmente afectada aún en el curso tardío de la enfermedad. Los pacientes con linfoma difuso bien diferenciado

tienen una historia natural que simula leucemia linfocítica crónica, excepto que su enfermedad empieza por causar aumento de tamaño de nódulos linfáticos antes de que la afección sanguínea o médula ósea se vea afectada. Estos pacientes frecuentemente presentan aumento de nódulos linfáticos estando asintomáticos.

EVOLUCION.

ENFERMEDAD DE HODGKIN.-La adenopatía asintomática en la enf. de Hodgkin puede crecer y decrecer en tamaño por periodos extensos de tiempo antes del diagnóstico. Los rayos X -- previos (de tórax) ocasionalmente revelan ensanchamiento del mediastino que ha estado presente por varios años antes del diagnóstico. A la inversa, sin tratamiento, lenta progresión de la enfermedad ocurre comunmente por extensión a áreas de nódulos linfáticos contiguos. Una vez que los nódulos linfáticos han sido invadidos, la masa tumoral progresa hasta -- afectar el parénquima pulmonar.

Al mismo tiempo en la progresión de la enfermedad, la invasión a los vasos sanguíneos puede ocurrir. La afección al bazo y órganos que no tienen linfáticos ocurre precocemente en la enfermedad de Hodgkin. Esto sugiere que la -- invasión vascular puede ser común aún en pacientes con enfermedad aparentemente localizada. Mas tarde con la progresión de la enfermedad y la clara evidencia de la invasión -- vascular, médula ósea, hígado y otras vísceras son frecuentemente invadidas por tumor. Los síntomas si no hubo inicialmente, aparecen con el incremento del tumor. Finalmente la caquexia, complicación de infección, ampliación y aumento de la afección de los órganos viscerales por tumor usual

mente sobreviene y causa la muerte (19).

LINFOMA LINFOCITICO E HISTIOCITICO.-El curso clínico del linfoma nodular es variable. En algunos el curso es indolente y las linfadenopatías pueden estar presentes por años antes del diagnóstico y pueden ser toleradas por el paciente por 5 años mas después de que el diagnóstico se hizo. La enfermedad es maligna sin embargo puede tener una regresión espontánea de linfadenopatía, progresión clínica que invariablemente ocurre. En algunos pacientes el curso de la enfermedad progresa rápidamente al tiempo del diagnóstico. Estos pacientes pueden presentar dificultad en los meses siguientes al diagnóstico. (20).

Cuando la enfermedad empieza mucho mas agresivamente, el engrandecimiento rápido de los ganglios linfáticos, seguida se localiza en sitios. La fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso pueden ocurrir. Si se repite la biopsia durante la evolución, la apariencia histológica puede ser observada habiendo cambios de linfoma nodular difuso. Hay mucha similitud entre pobremente diferenciado y menos frecuentemente ocurre linfoma nodular mixto. Lo último difiere sin embargo en el pronóstico en el linfoma de células grandes difusas. (21)

Los linfomas difusos consisten en número de diferentes tipos con una evolución clínica variable. El tipo mas indolente es el linfoma bien diferenciado (linfocítico). El curso clínico y la evolución es el mismo que en la leucemia linfática crónica

El linfoma linfocítico difuso pobremente diferenciado y el linfoma difuso de células mixtas se presentan como linfomas nodulares pero evolucionan mucho más rápidamente.

El linfoma histiocítico es altamente invasivo y afecta nervios periféricos, tumores epidurales, compresión de la vena

cava o vías aéreas, y destrucción del tejido óseo frecuente mente ocurre durante la enfermedad. La piel, el hígado, riñones, pulmones y aún el cerebro pueden estar involucrados. Ocasionalmente la invasión de la médula ósea resulta con la aparición de células indiferenciadas en la sangre periférica. (22).

EXAMEN FISICO

ENFERMEDAD DE HODGKIN.--La presentación aguda es vital para el manejo a largo plazo. El médico primeramente debe de tomar detalles de la historia, hacer un exámen físico detallado, y ver cualquier evidencia de síntomas "B".^r fiebre, pérdida de peso del 10% o mas, y sudoración nocturna usualmente significa enfermedad avanzada. El médico debe ser cauteloso en cuanto a la historia de la sudoración nocturna, de que hubiese tomado lugar antes de que el paciente pensara en tal diagnóstico, pudiendo ocurrir en pacientes ansiosos. (23)

El Médico debe examinar cuidadosamente cada área de nódulos linfáticos del cuerpo. La presencia o aumento de tamaño de ganglios linfáticos debe hacerse notar. El aumento de tamaño, forma, consistencia de cada nódulo debe ser recordado. Un exámen de la orofaringe y nasofaringe por laringoscopia indirecta es esencial para ver la afección del anillo de Waldeyer por el linfoma.

El tamaño del hígado y bazo debe valorarse. En la enf. de Hodgkin la esplenomegalia palpable es significativa porque si está presente, el bazo afectado por la enfermedad no habla de que está generalizada.

El exámen radiológico debe incluir una P.A. de tórax de rutina. Si es positiva la radiografía tomográfica debe de rea-

lizarse para determinar la extensión de la adenopatía mediastinal o hilar o la evidencia de la invasión del pulmón por nódulos linfáticos.

El linfangiograma de extremidades inferiores debe de realizarse en algunas ocasiones. Ocasionalmente el linfangiograma no abarca los nódulos linfáticos retroperitoneales. Las técnicas que pueden usarse como suplemento del linfangiograma son la tomografía axial computerizada y ultrasonido.

La laparatomía no debe de utilizarse en el protocolo de estudio de rutina.

Cuando se realiza la laparatomía se debe de incluir dos biopsias por aguja para los dos lóbulos de hígado, una biopsia en cuña de la superficie, biopsias de las áreas sospechosas, esplenectomía y biopsias de los nódulos linfáticos seleccionados en el área retroperitoneal, marcados en el linfangiograma antes de la operación. Los nódulos en la porta hepática deben ser también biopsiados. Por último en las mujeres en la edad reproductiva se les debe examinar los ovarios.

La laparoscopia ha demostrado ser de mucha utilidad en la alternativa con la laparatomía en la enf. abdominal. Cuando el hígado está afectado puede ser detectado con igual facilidad usando cualquier técnica.

LINFOMAS LINFOCITICOS E HISTIOCITICOS.-

La clasificación que se utiliza para la enf. de Hodgkin, también puede ser usada en otros linfomas; la ausencia de estadios difiere sin embargo, porque la presentación extralinfáticas ocurren mas frecuentemente en los linfomas no Hodgkin que en la enf. de Hodgkin. (23).

El patrón histológico del linfoma histiocítico y linfo-

cítico se correlaciona con el patrón específico de la enfermedad, responsable de la terapia y el pronóstico. Los patrones son de valorar en determinados estadíos necesarios para elegir el apropiado tratamiento de estrategia para un paciente en particular. Muchos Médicos aprueban el tratamiento en el estadío I, III y IV de la enfermedad de manera similar. El estadío quirúrgico no debe ser considerada como procedimiento de rutina en pacientes con linfoma histiocítico y linfocítico, ya que la enfermedad puede estar diseminada y puede diagnosticarse con técnicas sencillas. Lo mejor en el paciente es determinar si tiene una enfermedad nodular o extranodular tipo "E" la cual puede ser radiocurable (estadío I y II) o diseminada, la cual siempre requiere terapia sistémica (estadío III o IV). Para pacientes después de un manejo clínico que todavía parecen tener la enfermedad localizada son considerados como elegibles para radioterapia curativa, la evolución para manejo quirúrgico extenso puede estar justificado. En aquellos en quienes la edad o problemas médicos generales limitan el tratamiento paliativo con radioterapia o con tratamiento sistémico con drogas, pocos procedimientos invasivos están indicados.

HALLAZGOS DE LABORATORIO

La biometría hemática de rutina, la velocidad de eritrosedimentación, el exámen general de orina, estudios de función hepática, y pruebas de funcionamiento renal son todas necesarias para el protocolo de estudio en el paciente con linfoma.

Los pacientes con enfermedad de hodgkin quienes no tienen síntomas y tienen enfermedad localizada por arriba del diafragma, con linfangiograma negativo, no necesitan exámen de médula ósea. La afección de la médula ósea ocurre más frecuentemente

con linfoma linfocítico difuso bien diferenciado y linfoma - linfocítico pobremente diferenciado (nodular o difuso) (50% a 60%) pero menos frecuente en linfoma histiocítico difuso (10%) En la enfermedad de Hodgkin la afección de la médula ósea es - poco común, ocurriendo mas seguido en pacientes con el subtipo linfocítico depletado. La invasión de la médula ósea por el - tumor está demostrado por el hallazgo de la clásica célula - de Reed-stenberg y sus variantes mononuclear distribuida fo-- cal o difusamente a través de la médula ósea. La arquitectura de la médula afectada frecuentemente está asociada con fibrosis reticular. En un diagnóstico previo en pacientes con enfermeda d de hodgkin, la fibrosis intensa de la médula, aún en la au- sencia de las características células de Reed-Stenberg consti- tuye clara evidencia del tumor en la médula ósea. El trata-- miento efectivo con quimioterapia puede dar origen a una re-- misión que va a la total resolución de este tipo de fibrosis

Anemia, neutropenia y trombocitopenia pueden ocurrir en - la enfermedad de Hodgkin o en los otros linfomas y pueden ser la consecuencia de la afección de la médula ósea. Aunque tam- bién puede ser ocasionada por otras condiciones. Así el hiper- esplenismo , mecanismos inmunológicos, infiltración intestinal y ulceración, o complicación de la terapia. Los pacientes con enfermedad de Hodgkin frecuentemente demuestran una anemia mo- derada normocrómica, anemia normocítica asociada con bajo hie- rro sérico y baja captación de hierro o incremento de hierro - en la médula ósea. En términos generales , la anemia se correla- ciona con diseminación y duración de la enfermedad .

Una prueba de Coombs positiva a anemia hemolítica ocurre - en menos del 1% en linfomas avanzados difuso o nodular y enf. de Hodgkin. (24) También la radioterapia y o la quimioterapia -

puede dar por resultado una eritropoyesis ineficaz o disminuida.

De una marcada a moderada reacción leucemioide es observada en la enf. de Hodgkin.

La fase leucémica del linfoma es vista mas frecuentemente en los linfomas linfocíticos, y usualmente al final de la enfermedad. Frecuentemente después de la esplenectomía la cantidad de plaquetas empieza a subir. Seguido la trombocitopenia ocurre por reemplazo de la médula ósea por el linfoma, por el hiperesplenismo o la terapia. Los pacientes con enf. de Hodgkin quienes tienen prurito frecuentemente se les ha encontrado una elevación de la cantidad de eosinófilos -- periféricos. Cerca del 80% de los pacientes con enf. de Hodgkin la .V.E.S. está elevada pero es menos frecuente en el linfoma linfocítico e histiocítico.

La ictericia puede ser causada por obstrucción del conducto biliar por los nódulos linfáticos portaes o por infiltración del hígado. El hígado es mas frecuentemente afectado en los 3 tipos de linfomas linfocítico difuso (pobremente diferenciado, bien diferenciado, y celularidad mixta y menos en el histiocítico. La esplenomegalia o la linfadenopatía -- retroperitoneal o ambas pueden usualmente ser demostradas. Las normalidades en la función hepática son pobres indicadores en la enf. de Hodgkin de la afección del hígado.

Las pruebas de función renal pueden ser anormales y secundarias a la obstrucción renal, hiperuricemia, hipercalcemia, nefropatía, y ocasionalmente glomerulopatía membranosa debido a los depósitos de complejos inmunes. Raramente un síndrome nefrótico puede resultar. Otras pruebas de rutina como

electrolitos, glucosa y lípidos sanguíneos son normales.

Las anomalías de proteínas séricas pueden ocurrir en pacientes con enf. de Hodgkin y menos frecuente en otros linfomas. Una hipergammaglobulinemia plasmoclonal afectando a las fracciones alfa1, alfa2, y fracción Beta es el más frecuente hallazgo.

Los hallazgos radiológicos tales como la presencia de una masa mediastinal, puede ser el primer signo en el diagnóstico en un paciente asintomático. Las infiltraciones a nódulos linfáticos y derrame pleural secundario al tumor u obstrucción linfática puede ocurrir. Si la extensión del tumor ha afectado pericardio, un derrame y cardiomegalia puede ser notado en la radiografía de tórax. La radiografía gastrointestinal puede demostrar cualquier número de anomalías, incluyendo masas, patrón de mala absorción, esplenomegalia, hepatomegalia u obliteración de los vasos especialmente en pacientes con linfoma histiocítico o linfocítico.

DIFICULTADES EN EL DIAGNOSTICO

Deben ser considerados en el diagnóstico diferencial un número de enfermedades incluyendo mononucleosis infecciosa, coccidiosis por toxoplasma gondii. Como regla en todo paciente que tiene nódulos linfáticos de 1 cm. o mas de diámetro y que no tiene signos de regresión después de 6 semanas de observación debe ser biopsiado (25)

Un paciente que presenta adenopatía hilar y mediastinal puede tener sarcoidosis o tuberculosis primaria. Es importante distinguir de la enfermedad de Hodgkin que casi siempre es panhilar. La tuberculosis, por otra parte es unilateral como la enf. de Hodgkin pero hay -

evidencia de una infección pulmonar y usualmente no causa aumento de tamaño de nódulos linfáticos. En pacientes viejos también debe de incluirse tumores primarios de pulmón y mediastino, específicamente los de células en avena y carcinoma epidermoide en el diagnóstico diferencial. Mediastinitis reactiva y adenopatía hilar las ocasiona la histoplasmosis y debe ser considerado en pacientes que han viajado a regiones donde el histoplasma es endémico. La mediastinitis por histoplasma puede afectar el esófago y debe ser considerado si hay historia de dificultad en la deglución y subsecuentemente se confirma con un esófagograma anormal. Ocasionalmente una biopsia puede ser necesaria para confirmar este diagnóstico. La enfermedad de Hodgkin presentada como fiebre de origen a determinar puede permanecer sin diagnosticar hasta hacerse necesaria una laparatomía exploradora.

Es poco frecuente, que pacientes con anemia hemolítica autoinmune o púrpura trombocitopénica idiopática tenga una enfermedad de Hodgkin comprobándose cuando la esplenectomía se vuelve necesaria. Esto es de interés porque en algunos casos de enf. de Hodgkin al removerse el bazo, se ha encontrado que es el único foco de afección del tumor. (26).

COMPLICACIONES DE LA ENFERMEDAD DE HODGKIN Y LINFOMA HISTIOCITICO Y LINFOCITICO.

Las complicaciones del linfoma son muchos y pueden ser devidas al crecimiento progresivo de los nódulos linfáticos, afección del órganos parenquimatosos y anomalidades hematológicas, metabólicas e inmunológicas.

El crecimiento progresivo de los nódulos linfáticos causa obstrucción y compresión de estructuras circunvecinas tales como estructuras vasculares (síndrome de la vena cava superior),

vias aéreas, esófago, tracto urinario o tracto gastrointes-
tinal. Complicaciones serias pueden sobrevenir dependiendo
del sitio afectado.

La infiltración a nódulos linfáticos retroperitoneales
a través de los canales linfáticos afectan al tracto gastro-
intestinal y puede ocasionar ulceración, perforación, hemor-
ragia, intususcepción o malabsorción.

La compresión de la columna es la mas seria complicac-
ión aguda neurológica causada por crecimiento de la masa
tumoral y es usualmente observada en pacientes con tumor d
de crecimiento progresivo en quienes el tratamiento pri-
mario ha fallado. Puede ser causado por los cuerpos verte-
brales afectados por colapso, los cuales son fácilmente --
vistas en los rayos X o por invasión del espacio epidural
por nódulos linfáticos retroperitoneales con compresión de
la columna o compresión del complejo vascular de la colum-
na.

La electromiografía selectiva es de utilidad para -
detectar la denervación regional, pero un mielograma es --
usualmente necesario para confirmar el diagnóstico.

* El sistema nervioso central afectado puede ocurrir po-
r el o la extensión directa del tumor del mediastino o re-
troperitoneo al canal espinal. Los síntomas por compresión
de la columna ocurren más frecuentemente en la enf. de Ho-
dgin., que en los otros linfomas. Los nervios craneales -
pueden estar afectados por el linfoma. Ocasionalmente la -
meningitis linfomatosa puede ocurrir, y las células del --
linfoma con proteínas altas, y baja glucosa aparecen en el
fluido espinal.(27)

Si un paciente con linfoma histiocítico difuso tiene -
afección de la médula ósea, la intervención espinal --
siempre está indicada ya que la afección meníngea sub-
secuente ocurre con tan alta frecuencia que la terapia
profiláctica intratecal está recomendada.

La afección de la piel ocurre como parte de una --
diseminación hematógena del linfoma. Un número de le--
siones cutáneas no específicas ocurre en el linfoma in
cluyendo excoriaciones secundarias a prurito, urticaria
eritema multiforme, eritema nodoso, dermatitis exfolia-
tiva, y dermatomiositis.

Anormalidades metabólicas pueden ocurrir como una
consecuencia del linfoma o su terapia. Hiperuricemia es
vista con frecuencia en pacientes que tienen un gran --
volumen de tumor. La terapia efectiva resulta en una rá
pida reducción de la masa tumoral y puede exacerbar la
hiperuricemia, provocando alteración de la función re--
nal y poco frecuente artritis gotosa. La hidratación y la
administración de allopurinol pueden prevenir estas com-
plicaciones. La hipercalcemia ocurre en menos del 10% de
pacientes, más frecuentemente en linfoma histiocítico -
difuso y en enf. de Hodgkin. La hipercalcemia se debe -
usualmente a la destrucción ósea por el tumor pero pue-
de ser debido a la liberación de sustancias por las pa
ratiroides.

Quienes tienen un tumor de rápida evolución usual-
mente mueren de complicaciones por falla de la médula -
ósea, septicemia bacteriana o infección micótica disemi-
nada. Los infiltrados difusos pulmonares pueden apare--

cer en pacientes quienes tienen una remisión entre los ciclos de quimioterapia, radioterapia o ambos, infecciones con el protozoo *Pneumocystis carinii* debe sospecharse.

Los pacientes con enf. de Hodgkin también pueden desarrollar criptococosis. Herpes zoster ocurre en 10% de los pacientes tratados y en 20% de los pacientes que se les ha realizado esplenectomía. Muchos pacientes quienes desarrollan herpes zoster tienen pocas pápulas diseminadas afectando un dermatoma. Esta evidencia mínima de diseminación generalmente no garantiza el tratamiento sistémico.

TRATAMIENTO.

ENFERMEDAD DE HODGKIN.- El tratamiento debe ser el resultado de un acuerdo estratégico y curativo entre el radioterapeuta y el Oncólogo Médico. Por tanto, la decisión terapéutica debe tener en cuenta las posibilidades de curación del linfoma si el tratamiento inicial se concibe correctamente y es conducido a término de forma adecuada. En ocasiones, el tratamiento debe ser individualizado, por ejemplo en presencia de una situación clínica de urgencia, en caso de afectación de áreas estratégicas y en caso de edad avanzada.

RADIOTERAPIA.-El tratamiento debe realizarse con alta energía; irradiando con campos de gran amplitud diferentes áreas ganglionares contiguas, protegiendo simultáneamente órganos y tejidos vitales y administrando dosis tumorocidas.

En los pacientes con EP IA, IgA y IIA-IIIA, tras la lapa-
 tostomía, el tratamiento de elección es la irradiación gan-
 glionar subtotal (campo en manto y campo que comprende la re-
 gión lumbo-aórtica y el hilio esplénico). En los pacientes con
 EP IA-IIA infra-diaphragmático, la irradiación mediante un cam-
 po en Y invertida (comprendiendo los ganglios linfáticos lum-
 bo-aórticos, iliacos y femoro-inguinales) más el hilio espléni-
 co se completa con irradiación de la región mediastínica y de
 ambas regiones supraclaviculares. Este tratamiento radioterápi-
 co agresivo consigue, a los 5 años una supervivencia libre -
 de enfermedad del 75 al 80%. En el EP IIB-IIIB el tratamiento
 más frecuentemente utilizado consisten en la irradiación gan-
 glionar total (campo en manto), campos en Y invertida e hí-
 leo esplénico). En general en pacientes en estadio I y II la
 presencia de adenopatías hiliomediastínicas voluminosas, es-

pecialmente si se asocia a infiltración extraganglionar y a E N, comporta un discreto riesgo de recidiva.

QUIMIOTERAPIA.-Los fármacos considerados mas eficaces en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin se enumeran en la tabla 3. En general la monoquimioterapia no arroja una remisión completa mas del 30% de los casos. Solo está indicado en algunas situaciones clinicas especiales (pacientes de edad avanzada en los que coexisten otras enfermedades graves). En tales situaciones se comienza con un fármaco alquilante (ciclofosfámi da o mecloretamina seguida de un tratamiento de mantenimiento con clorambucil). Al recidiva del linfoma se administra vinblastina o procarbazona y en caso de ulterior remisión, adriamicina, bleomicina o una nitroourea. Los corticosteroides son especialmente útiles en caso de mielodepresión, anemia hemolítica, fiebre o caquexia.

El tratamiento poliquimioterápico tradicional está representado por el MOPP (mecloretamina, vincristina, procarbazona, prednisona). Se obtienen resultados equivalentes utilizando combinaciones farmacológicas análogas al MOPP, ejemplo las combinaciones COFF y MVFP.

La poliquimioterapia está indicada en los estadios clinicos o patológicos avanzados (IIIB, IVA, B), o bien en los intermedios (IIB, IIIB) en los cuales la radioterapia sola no produce un porcentaje elevado de curación.

TRATAMIENTO CONSERVADOR.-En los estadios intermedios (IIB, IIA), la quimioterapia tiene el fin principal de destruir los microfocos neoplásicos ocultos situados fuera de los campos de irradiación. En los estadios avanzados (IIIB, IVA y B), la radioterapia se utiliza con el fin de asegurar una esterili-

zación completa a nivel de aquella área en las que la lesión inicial era particularmente voluminosa. En los casos con enfermedad aparentemente limitada a los ganglios linfáticos, al bazo y a una lesión extraganglionar contigua, el tratamiento puede iniciarse con radioterapia, al término de la cual el paciente recibe 6 ciclos de MOPP a partir de la sexta-octava semana del fin de la radioterapia. Debido a la frecuencia de la mielosupresión cuando sobre la irradiación en los ganglios linfáticos regionales ilíacos e inguinales, es frecuentemente difícil realizar seis ciclos de MOPP. La mayor parte de los Médicos especialistas refieren comenzar el tratamiento con 3 ciclos de quimioterapia seguidos de radioterapia a dosis un poco inferiores a las convencionales. La fase de radiación es seguida, a su vez por otros 3 ciclos de quimioterapia (esquema en sandwich). La asociación de ABVD parece ser superior al MOPP y -- menos tóxica a nivel gonadal y medular además de carecer de efecto cancerígeno. (28).

EFFECTOS COLATERALES DEL TRATAMIENTO PARA LINFOMAS DE HODGKIN.-RADIOTERAPIA.-Durante el tratamiento con un campo en manto puede dar, anorexia moderada, náusea, vómito, sequedad de las fauces y disfagia. La depresión medular es característica durante el tratamiento con un campo en Y invertida a menudo -- obliga a la interrupción temporal del tratamiento. De mayor entidad son los efectos colaterales a distancia y su prevención, con mucho, lo más importante del tratamiento. La neumonitis -- paramediastínica es frecuente, se resuelve casi siempre en forma espontánea y raramente requiere tratamiento con antibiótico y corticosteroides. La pericarditis postirradiación tiene una frecuencia del 3 al 10% y se resuelve también en forma espon-

tanea ; la necesidad de abrir una ventana pericárdica es excepcional . Los efectos nocivos sobre médula espinal son de mediana importancia y transitorios. En la mujer premenopáusicas la irradiación pélvica da irremediablemente una castración radioterápica.

QUIMIOTERAPIA.-Las distintas poliquimioterapias empacadas son muy bien toleradas, si en caso de mielosupresión se aplica un esquema de supresión de fármacos. La pauta MCFP tiene tendencia a producir leuco y o plaquetopenia en forma importante y en ocasiones prolongadas , mientras que el ABVD es menos mielotóxico pero a menudo es menos tolerado debido a intensos vómitos. La poliquimioterapia si incluye fármacos alquilantes que producen esterilidad en un número elevado de pacientes de ambos sexos(29).

TRATAMIENTO COMBINADO.-El tratamiento radiológico y farmacológico especialmente en asociación, puede inducir la aparición de un segundo tumor. Especialmente importante es la leucemia aguda que prácticamente no (produce) responde a los fármacos antileucémicos comunes.

TRATAMIENTO PARA LINFOMAS LINFOCITICOS E HISTIOCITICOS.

RADIOTERAPIA.-La radioterapia ha representado el tratamiento de elección en la mayor parte de los linfomas no Hodgkin.

La estrategia terapéutica moderna debe también tener en cuenta el subgrupo histológico principal. En los pacientes con EPI-II y estructura histológica folicular, el tratamiento primario recomendado consiste en radioterapia regional extensa

En los pacientes con EP I-II y estructura histológica difusa, la radioterapia regional extensa debe de asociarse

a poliquimioterapia.

QUIMIOTERAPIA.- Los fármacos eficaces en los linfomas no Hodgkin en fase avanzada son enumerados en la tabla 4. La mono quimioterapia está indicada, además de los pacientes en edad -- muy avanzada y en los que coexisten enfermedades graves, en los casos en estadio II-IV y con linfoma folicular, sobre todo si son de bajo grado de malignidad y no excesivamente sintomáticos. El tratamiento prolongado con alquilantes es capaz de producir una -- regresión completa en cerca del 40-50% y parcial en el restante 50-60% con una supervivencia global a los 3 años variable entre -- el 75 y 90%. Una vez que el paciente deja de responder a los alquilantes, puede emplearse secuencialmente vincristina, bleomicina y corticoesteroides.

Los tratamientos poliquimioterápicos disponibles hoy para -- los linfomas no Hodgkin son numerosísimos y no existen, como en la enfermedad de Hodgkin una o dos combinaciones tradicionales de primera elección; sin embargo el ser los fármacos casi siempre los mismos los resultados terapéuticos prácticamente superponibles(30)

Los puntos importantes en la conducta terapéutica son los siguientes:

1.-En los linfomas foliculares de crecimiento rápido, y sintomáticos debido a adenopatías vol minosas, anemia o signos sistémicos, el tratamiento poliquimioterápico, al menos en la fase inicial, puede evitar la inclusión de fármacos particularmente tóxicos como la adriamicina y la bleomicina.

2.-El período de la remisión, como en cualquier régimen terapéutico, no debe ser fijo, los pacientes deben recibir, en ausencia de progresión de la enfermedad, un mínimo de 6 ciclos administrados a la dosis máxima tolerante.

3.-Una vez obtenida una auténtica remisión completa, toda vía no se conocen con certeza los casos en los que está verdaderamente indicado un tratamiento de mantenimiento. Parece probable que este es superfluo en los linfomas de alto grado de malignidad.

4.-En caso de recaída de linfoma tras remisión completa, está indicado el volver a instituir el mismo tratamiento inicial. Ésta es capaz de producir una remisión prolongada en cerca del 50% de los casos.

5.-En caso de progresión durante la fase de inducción es necesario interrumpir el tratamiento y administrar una terapéutica sin resistencia cruzada.

TRATAMIENTO COMBINADO.-Está indicado actualmente en EPI y II con cuadro histológico difuso. Para obtener una pronta regresión y para evitar la aparición de nuevas manifestaciones de la enfermedad durante la fase de la radioterapia, es conveniente iniciar el tratamiento con quimioterapia. Tras de 3 ciclos de BACOP a B-CHOP se pasa a la radioterapia regional extensa y el tratamiento se completa con otros 3 ciclos de poliquimioterapia. El intervalo entre las diferentes fases es de alrededor de 4 semanas.

En los linfomas de fase avanzada no existe en el momento actual una indicación precisa sobre el papel del tratamiento combinado. En los linfomas de estructura foliular la asociación simultánea de irradiación corporal total y poliquimioterapia no ha conseguido una mayor ni una duración de remisión superior al tratamiento radioterápico solo.

T.3 FARMACOS EFICACES EN LINFOMA HODGKIN

NECLORETAMINA (HN2)
 CICLOFOSFAMIDA (CTX)
 CLORAMBUCIL (CLB)
 VINBLASTINA (VLB)
 VINCRISTINA (VCR)
 ADRIAMICINA (ADM)
 BLEOMICINA (BLM)
 CARMUSTINA (BCNU)
 LOMUSTINA (CCNU)
 PROCARBAZINA (PCZ)
 DACARBAZINA (DTIC)
 EPIPODOFILOTOXINA (VP-16)
 VINDESINA (VDS)
 HEXAMETILMELAMINA (HMM)
 METHOTREXATE (MTX)
 CITOSINA ARABINOSIDO (ARA-C)
 ASPARAGINASA

T.4 FARMACOS EFICACES EN LINFOMA NO HODGKIN.

CVP.....CTX=VCR=PRD
 C-MOPP.....CTX-VCR-PCZ-PRD
 CHOP.....BLM-CTX-ADM-VCR-PRD
 B-CHOP.....BLM-CTX-ADM-VCR-PRD
 BACOP (NCL).....BLM-ADM-CTX-VCR-PRD
 ABF + CVP.....ADM VCR-PRD
 MEV.....MTX=CTX-VCR
 COMA.....CTX-VCR-MTX-ARA-C
 COMLA.....CTX-VCR-MTX-LEU-ARA-C
 M-BACOD.....MTX-BLM-ADM-CTX-VCR-DES

T.5 CLASIFICACION EN ESTADIOS SEGUN ANN ARBOR.

- ESTADIO I Afectación de una sola región ganglionar(I) o de un solo órgano o de una localización extraganglionar (IE).
- ESTADIO II Afectación de dos o mas regiones ganglionares del mismo lado del -- mismo lado del diafragma(II) o afectación localizada de un órgano o de una localización extraganglionar asociada a una o varias regiones ganglionares del mismo lado del -- diafragma(IIE). El número de regiones ganglionares afectadas debe -- ser señalado (ejemplo II3).
- ESTADIO III Afectación de una o varias regiones ganglionares supra e infradiaphragmáticos(III) que pueden asociarse a una afectación localizada de un órgano o de una localización extraganglionar(IIIE) o afectación del bazo(IIIa) o de ambos(IIIEs).
- ESTADIO IV AFECTACION DIFUSA o diseminada de uno o varios órganos o tejidos extraganglionares con afectación simultánea de estaciones ganglionares o sin ella. La localización de la afectación extraganglionar debe ser posteriormente definida o mediante símbolos. *

Todos los estadios se subclasifican como A o B para indicar la ausencia o la presencia de signos sistémicos (fiebre mayor de 38°C, sudoración nocturna, pérdida de peso mayor del 10% del peso corporal en los seis meses previos al diagnóstico). El prurito por si solo no debe ser considerado como un signo sistémico.

OBJETIVOS

El objetivo de la presente tesis representa las inquietudes sobre la observación inicial de que estos padecimientos se presentan con mayor frecuencia en la actualidad.

Los objetivos primarios están representados por la necesidad de establecer un pronóstico y tratamiento más certero y eficaz respectivamente; por lo que es de interés conocer la forma en como el paciente se presenta a la unidad Médica; los diagnósticos iniciales, saber si el Médico está orientado desde la primera consulta hacia este tipo de padecimientos. Ya establecido el diagnóstico desde el punto de vista histopatológico conocer el pronóstico por grupo y el tratamiento. Des esta manera evaluar comparativamente a la literatura las variables (morbilidad, mortalidad, pronóstico, respuesta al tratamiento) y de esta manera establecer programas para la detección temprana, y comparativos de manera prospectiva en un futuro.

En nuestro hospital no se tiene estadística previa en relación a estos padecimientos por lo que también es objetivo del presente estudio establecer la pauta inicial para evaluaciones posteriores.

MATERIAL Y METODOS.

Se revisaron los casos de linfoma desde el año de 1979 a la fecha, escogiéndose treinta y dos, manejados en el Servicio de Oncología del Hospital General "Lic. Adolfo López Matéos" del I.S.S.S.T.E., que llegaron a esta consulta procedentes del Servicio de Cirugía General y Medicina Interna así como clínicas de adscripción.

Una vez hecha la selección de los casos, se buscaron los expedientes clínicos correspondientes, usándose el método análisis retrospectivo evaluando los siguientes parámetros: el estadio clínico en que se diagnosticó, la variedad histológica, el diagnóstico de ingreso, síntomas generales más comunes, los síntomas neumológicos, hematológicos y gastrointestinales más frecuentes, así como la terapéutica y su respuesta con cada uno de las variables, reacciones adversas y la supervivencia para tratar de establecer el pronóstico por grupo histológico del padecimiento.

Se revisó la literatura mundial que se ha escrito sobre los linfomas en los últimos 12 años; además se estudiaron aquellos trabajos que por su importancia histórica y científica no pueden quedar olvidados. Mostrándose a su vez los problemas y adelantos que existen en la actualidad en relación con los procesos malignos del sistema linforeticuloendotelial.

RESULTADOS

Se analizó los diagnósticos de ingreso de los pacientes que posteriormente se les diagnosticó linfoma - encontrándose que la mayoría de los casos(6) se sospechó este diagnóstico quedando consignado como motivo de ingreso. En 5 casos el diagnóstico de ingreso se basó en la descripción de masa palpable a nivel abdominal siendo el motivo de ingreso este hallazgo. En igual número de casos(5) el motivo de ingreso fué la presencia de tumores a nivel submaxilar y axilar.

Llama la atención que en 4 casos se encontró el diagnóstico inicial de hernia inguinal en lo que posteriormente fué un linfoma, inclusive por este diagnóstico se perdió un periodo de tiempo retrasando la instalación de una terapéutica adecuada.

En dos casos la presentación clínica fué debida a sangrado de tubo digestivo alto manifestado por hematemesis que posteriormente mediante el estudio de endoscopia con toma de biopsia se pudo detectar el linfoma.

La fiebre como síntoma único al ingreso fué encontrada en dos pacientes en los cuales no se había encontrado causa etiológica.

La esplenomegalia fué el dato encontrado previamente en dos de estos pacientes los cuales ingresaron para estudio integral demostrándose finalmente linfoma.

En un paciente el motivo de ingreso fué para estudio de derrame pleural en el cual se demostró posteriormente la neoplasia. Encontramos en otros algunos diagnósticos que motivaron el ingreso de este tipo de pacientes.

Cabe mencionar Tuberculosis ganglionar, Lupus eritematoso sistémico, Anemia en estudio, Colitis.

En cuanto al análisis por grupo de edad y sexo encontramos lo siguiente: divididos arbitrariamente por grupos de edad: De 15 a 25 años se encontraron cuatro casos correspondiendo 3 al sexo masculino (9.3%) y un caso al sexo femenino (3.12%). En el siguiente grupo de edad comprendido entre 25 a 35 años se invirtió ligeramente la proporción - entre ambos sexos, un masculino (3.12%), dos femeninos - 6.24%. En el grupo de edad entre 35 a 45 persistió la misma proporción entre ambos sexos, Un caso masculino (3.2%), 3 femeninos (9.36%). De los 45 a los 60 años llama la atención que no se encontró ningún caso. De los 60 a 70 años nuevamente predominó el sexo masculino por una diferencia mínima, cuatro hombres (12.49%) y tres mujeres (9.36%). En el grupo de edad de 70 a 80 años se encontró siete - hombres (21.0%) y cuatro mujeres (12.48%). Finalmente entre los 80 y 90 años se encontró dos mujeres (6.24%) y un hombre (3.12%).

En resumen la presencia total en cuanto a sexo mostró 17 para el masculino (53.12%) y 15 para el femenino -- 46.9% mostrando una diferencia entre sexos apenas significativa.

Desde el punto de vista general encontramos los siguientes signos y síntomas predominantemente; 21 casos manifestaban anorexia (65.6%), 18 pérdida de peso significativa (mas de 5 kgs) representando al 56.25%. Astenia y a-- dinamia ocupó el tercer lugar con 17 casos (53.12%). En 10 casos se encontró fiebre (31.25%), diaforesis en 8 casos -

TABLA 6. DIAGNOSTICO DE INGRESO DE PACIENTES QUE POSTERIORMENTE SE DIAGNOSTICO LINFOMA.

DIAGNOSTICOS	No. CASOS
HERNIA INGUINAL	4
MASA ABDOMINAL	5
TUMORACION SUBMAXILAR, AXILAR	5
SANGRADO DE TUBO DIGESTIVO ALTO	2
FIEBRE EN ESTUDIO	2
ESPLENOMEGALIA	2
DERRAME PLEURAL	1
PROB. LINFOMA	6
OTROS	5
TOTAL	32

TABLA 7. LINFOMAS POR EDAD Y SEXO

AÑOS	HOMBRE	MUJER
15 a 25	3 (9.3%)	1 (3.12%)
25 a 35	1 (3.12%)	2 (6.24%)
35 a 45	1 (3.12%)	3 (9.36%)
60 a 70	4 (12.49%)	3 (9.36%)
70 a 80	7 (21.8%)	4 (12.48%)
80 a 90	1 (3.12%)	2 (6.24%)
TOTALES	17 (53.12%)	15 (46.9%)

(25%) y escalofrío en un caso (3.12%). 8 pacientes(25%) no manifestaron signos o síntomas generales.

Se investigaron los signos y síntomas correspondientes a los órganos y sistemas mas frecuentemente afectados por la neoplasia encontrando que las mas constantes eran las manifestaciones hematológicas representadas en 16 pacientes (50%) seguidamente de las manifestaciones gastrointestinales manifestados en 13 casos (40.6%) y en tercer lugar las manifestaciones respiratorias en 5 casos (15.62%), otras manifestaciones menos frecuentes -- fueron las neurológicas, dermatológicas o por depresión del sistema inmune(manifestada por infecciones virales).

Los signos y síntomas hematológicos destacan en primer lugar la anemia normocítica, normocrómica representada en 16 casos (50%) leucocitosis sin predominio específico de alguna serie 8 casos(25%). Trombocitopenia fué encontrada en 4 casos (12.5%). Anemia de tipo microcítico hipocrómico al parecer influida por pérdidas hemáticas -- por tubo digestivo en 3 casos(9.3%) y algunas otras manifestaciones no específicas sobre la fórmula blanca.

Desde el punto de vista gastrointestinal encontramos poca diferencia porcentual entre síntomas, el dolor predominó de los demás en 7 casos(53.8%), así como la melena en el mismo número (53.85). El meteorismo y la sensación de plenitud, ambos en 6 casos (46.5%). Esplenomegalia se encontró en 5 casos (38.45). Tumorción abdominal en 4 casos (30.7%). Ictericia en 3 casos (23.07%), ascitis en 2 pacientes (15.3%), diarrea en 2 pacientes(15.3%) únicamente en un paciente se encontró náusea (7.6%) así mismo

TABLA II. SIGNOS Y SINTOMAS GENERALES

SINTOMAS	NO. DE CASOS	%
BAJA DE PESO	18	56.25%
FIEBRE	10	31.25%
ASTENIA, ADINAMIA	17	53.12%
ANOREXIA	21	65.6%
DIAPHORESIS	8	25%
ESCALOFRIOS	1	3.12%
SIN MANIFESTACIONES	8	25 %

TABLA 12. SIGNOS Y SINTOMAS GASTROINTESTINALES

	No CASOS	%
HEPATOMEGALIA	1	7.6%
ESPLENOMEGALIA	5	38.4%
ASCITIS	2	15.3%
DOLOR	7	53.8%
TUMORACION ABDOMINAL	4	30.7%
DIARREA	2	15.3%
DISFAGIA	0	0%
NAUSEA	1	7.6%
MELENA	7	53.8%
ICTERICIA	3	23.07%
SENSACION DE PLENITUD	6	46.15%
METEURISMO	6	46.15%

TOTAL PACIENTES CON SIGNOS Y SINTOMAS GASTROINTESTINALES : 13 -----40.6%

TABLA B. ETAPAS CLINICAS DE LINFOMAS SEGUN ANO ARBOR.

ETAPA CLINICA	NO. DE CASOS	%
I	2	(6.25%)
II	8	(25%)
III	5	(15.6%)
IV	17	(53.12%)
TOTAL	32	(100%)

TABLA 13. SIGNOS Y SINTOMAS RESPIRATORIOS.

	No. CASOS	%
DISNEA	3	9.3%
TOS	4	12.43%
EXPECTORACION	3	9.3%
TUMORACION EN MEDIAS TIND	2	6.2%

TOTAL PACIENTES CON SIGNOS Y SINTOMAS RESPIRATORIOS: 5.....15.62%.

TABLA 14. MANIFESTACIONES HEMATOLOGICAS

	NO. CASOS	%
ANEMIA NORMOCITICA HORMOCROMICA	16	50%
LEUCOCITOSIS	8	25%
ANEMIA MICROCITICA HIPOCROMICA	3	9.3%
NEUTROFILIA	1	3.12%
NEUTROPENIA	2	6.25%
PLAQUETOPENIA	4	12.5%

TOTAL DE PACIENTES CON MANIFESTACIONES HEMATOLOGICAS: 16.....50%.

en un caso hepatomegálico.

Las manifestaciones respiratorias fueron poco frecuentes y predominó la tos encontrada en 4 pacientes-- (12.43%) disnea y expectoración ambas en 3 casos (9.3%), tumoración mediastinal fué encontrada en dos casos(6.2%).

En cuanto al estadio clínico al momento del diagnóstico se tomó la clasificación según Ann Arbor: mostrando que: en la etapa I únicamente se encontraron dos casos - que representaron el 6.25%. El estadio II: 8 casos para un 25%. El estadio III mostró 5 casos para un (15.6%), y el estadio clínico IV contuvo el mayor número de casos con 17 para un 53.12%.

Ya una vez establecido el diagnóstico histopatológico dividimos a los linfomas entre los dos grandes grupos: Linfomas tipo Hodgkin y Linfomas no Hodgkin utilizando para los Hodgkin la clasificación histopatológica de Rye y los No Hodgkin la clasificación histopatológica de Rappaport, los resultados son los siguientes: Linfomas Hodgkin de 9 casos de los cuales la variedad histopatológica más frecuentemente encontrada en nuestros pacientes fueron la de celularidad mixta con un total de 8 casos (24.8%), habiendo encontrado de la variedad esclerosis nodular un caso siendo un 3.1%, no se encontró ningún caso de la variedad depleción linfocitaria.

En cuanto a los linfomas no Hodgkin que fueron un total de 23 casos con un porcentaje del 71.8% del número total de linfomas, se encontró que la variedad más frecuentemente encontrada fué el linfoma nodular linfocítico - poco diferenciado con un total de 8 casos (24.8%), seguido

TABLA 9. LINFOMAS HODGKIN SEGUN LA CLASIFICACION HISTOPATOLOGICA DE RYE.

HISTOLOGIA	NO DE CASOS	%
CELULARIDAD MIXTA	8	24.8%
ESCLEROSIS NODULAR	1	3.1%
TOTAL	9	28 %

TABLA 10. LINFOMAS NO HODGKIN SEGUN LA CLASIFICACION HISTOLOGICA DE RAPPAPORT (1977).

HISTOLOGIA	NO. DE CASOS	%
LINFOMA NODULAR LINFOCITICO POCO DIFERENCIADO	8	24.6%
LINFOMA NODULAR MIXTO LINFOCITICO-HISTOCITICO	1	3.1%
LINFOMA NODULAR HISTOCITICO	3	9.3%
LINFOMA DIFUSO LINFOCITICO POCO DIFERENCIADO	1	3.1%
LINFOMA DIFUSO HISTOCITICO	7	21.6%
LINFOMA DIFUSO LINFBLASTICO	3	9.3%
TOTAL	23	71.8%

la variedad de linfoma difuso histiocítico con un total de 7(21.8%). , seguidos por el linfoma nodular histiocítico 3 casos(9.3%) y linfoma difuso linfoblástico con el mismo número de casos 3 (9.3%). Siendo los menos frecuentes encontrados en nuestra revisión el linfoma nodular mixto con un caso (3.1%) y el linfoma difuso linfocítico un caso(3.1%).

En cuanto al esquema de tratamiento utilizado en nuestros pacientes encontramos que un total de 27 pacientes se les aplicó esquema de COP habiendo inactividad tumoral en el sexto ciclo en 8 pacientes, y en el cuarto ciclo en 8 pacientes. Habiendo un total de 11 pacientes en quienes únicamente se les aplicó 1,2 o 3 ciclos, por presentar inactividad tumoral, defunción o por dejar de asistir a la consulta de control.

Únicamente a dos pacientes se les aplicó el esquema de COP durante 5 y 6 ciclos. A otros dos pacientes se les aplicó el esquema COPA durante 8 y 6 ciclos.

A un paciente por edad avanzada y enfermedades graves concomitantes se le aplicó monoquimioterapia con ciclofosfamida.

Solamente a un paciente se le aplicó el esquema AV3D de segunda elección por falla del esquema COP.

En cuanto a la supervivencia en pacientes con linfoma en nuestro hospital, se hicieron tres grupos de pacientes: pacientes vivos, pacientes muertos y pacientes cuya evolución se desconoce. En cuanto a los pacientes vivos fueron un total de 11 (34.37%) teniendo una vida media (promedio) de 2.2 años. Los pacientes muertos en

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

49

TABLA 15. ESQUEMA DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON LINFOMA.

No. Pacientes	Esquema	CICLOS RECIBIDOS
27	COP	4 ciclos=8 pacientes 6 ciclos=8 pacientes 1,2,3 ciclos=II pacientes
2	COPP	8 ciclos=I paciente: 5 ciclos=I paciente
2	CCPA	8 ciclos=I paciente 6 ciclos=I paciente
I	CICLOFOSFAMIDA	I CICLO
I	AVBD	SEGUNDA LINEA

TABLA NO. 16. SOBREVIVENCIA DEL LINFOMA

PACIENTES VIVOS	PACIENTES MUERTOS	PACIENTES CUYA EVOLUCION SE = DESCONOCE
II (34.37%)	15 (46.8%)	6 (18.75%)
VIDA MEDIA : 2.2.años		2 años

En el momento de revisar los expedientes fueron 15 (46.8%) teniendo una vida media de dos años; llamando así la atención de que el mayor número de pacientes fueron los muertos con el 46.8%. Los pacientes cuya evolución clínica se desconoce debido a que se ausentaron de la consulta durante los primeros ciclos de tratamiento, la mayoría, fueron un total de 6 (18.75%).

Posterior a la revisión de expedientes del periodo comprendido entre 1979 a 1985 encontramos los siguientes inconvenientes:

- A.-Existe aproximadamente 42 casos durante este periodo, 10 expedientes no se revisaron por encontrarse extraviados o haber sido transferidos al sistema de microfilme.
- B.-Existe otra porción de casos, que es mínima, que no se maneja directamente por el Servicio de Oncología y que es manejada por el Servicio de Hematología.
- C.-No existe registro de algún caso diagnosticado Post-mortem.
- D.-Existen seis pacientes de los cuales se desconoce su evolución clínica.

En cuanto a la quimioterapia, encontramos que en 4 pacientes se suspendió por presentar los pacientes como efecto colateral de la misma, leucopenia y trombocitopenia severa por lo que se diferió la misma por dos semanas.

La Radioterapia se aplicó solamente a un paciente que después del sexto ciclo de quimioterapia no presentó inactividad tumoral.

En las infecciones concomitantes que presentaron los pacientes se prescribieron antibióticos del tipo P.S.Cl y dicloxa

cilina.

CONCLUSIONES.

1.-El diagnóstico de ingreso que se presentó mas frecuentemente en nuestro Hospital, en los pacientes que post. se le diagnosticó linfoma fué el de Prob. Linfoma en un 18% del total de pacientes.

2.-En cuanto a edad y sexo el linfoma es mas frecuente en los varones imperando ligeramente sobre las mujeres con un 53.12%, siendo mas frecuente entre la edad comprendida entre los 70 y 80 años; no así en las estadísticas internacionales se presentan dos picos entre los 30 a 40 años y de 50 a 60 años.

3.-En cuanto a signos y síntomas generales encontrados en nuestros pacientes que el mas frecuente fué la anorexia, no así en los E.U. de Norteamérica los mas frecuentes encontrados hasta ahora son fiebre, astenia y adinamia.

4.-La melena con un 53.8% y el dolor con un 53.8% fueron de los signos y síntomas gastrointestinales los mas frecuentes; mientras que en las estadísticas internacionales son hepatomegalia y esplenomegalia.

5.-La etapa clínica en que se diagnostica el linfoma mas frecuentemente en nuestros pacientes es la etapa IV en un 53.12%. Las estadísticas de E.U. de Norteamérica al respecto no aportan una cifra porcentual exacta pero nos refieren que se diagnostica con mas frecuencia en etapas iniciales.

6.-En los signos y síntomas respiratorios encontramos que fué la tos la mas frecuente con un 12.4% mientras que las --

estadísticas internacionales aportan a la disnea seguido por la tos como más frecuentes.

7.-En los signos y síntomas hematológicos encontramos como más frecuente a la anemia normocítica, normocrómica al igual que en las estadísticas internacionales.

8.-En cuanto a la estirpe histológica más frecuentemente encontrada en nuestros pacientes con enf. de Hodgkin fué celularidad mixta con un 24.8%. En los E.U. las más frecuentemente encontradas son la esclerosis nodular con un 40 a 75%. seguido por la celularidad mixta con un 20 a 40%.

9.-En cuanto al linfoma no Hodgkin el más frecuentemente encontrado en nuestros pacientes fué el nodular linfocítico poco diferenciado con un 24.8%. Refiriéndose que en E.U. es la estirpe nodular la más frecuentemente encontrada. En Italia, la estructura difusa con un 75 a 80% es la más frecuentemente encontrada con relación a la nodular - que se encuentra en un 20 a 25%.

10.-En nuestros pacientes la quimioterapia fué con - COP inicialmente mientras que en los E.U. es el esquema - de MOFP el más frecuentemente usado causando una remisión del 70 a 80% aprox.

11.-En cuanto a ~~sobrevida~~ en los E.U. en los pacientes con este tipo de enfermedad no encontramos porcentajes exactos pero si observamos que es mucho mayor que la encontrada en nuestros pacientes, esto quizás debido a que se ve influenciada por la etapa clínica tardía en que se diagnostica en nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Ackerman, L.V. y del Regato, J.A.: *Concer:Diagnosis, Treatment, Prognosis.* 3o ed. C.V. Mosby Co. San Luis Missouri, 1980, pag. 1218-1239.
- 2.- Adami, J.G.: *Principles of Pathology Tomo I-Londres,* I 1979, pág. 684.
- 3.- Ardoin, G: En: *Maduro, R. Pathologie de l'amigdale.* Masson et Cie., París 1980, pag 231.
- 4.- Hodgkin, T.: *On some morbid appearances of the absorbent glands and splen. Med. chir. Trans.,* 17:68-114, 1832.
- 5.- Symmer, D: *Lymphoid disease, Hodgkin's granuloma, giant follicular lymphadenopathy, lymphoid leukemia, lymphosarcoma and gastrointestinal pseudoleukemia.* A.M.A. Arch. Path., 45(1):73-131, 1979.
- 6.- Fox, H.: *Remarks on the presentation of microscopical preparations made from some of the original tissue described by Thomas Hodgkin, 1832, Ann Med. Hist.,* 8: 370-374, 1978.
- 7.- Ferrari, M., y Ksdorf, H.: *Linfopatías tumorales.* Lopez y Etchegoyen, Argentina, 1980.
- 8.- Wilks, E.: *Cases of lardaceous disease and some allied affections. Guy's Hosp. rep.,* 2:103-132, 1978.
- 9.- White, H.: *Lymphoid disease, A.M.A. Arch. Path.,* 45(1): 73-131, 1981.
- 10.- Hughes, R.: *May, A.J., y Widdicombe, J.G.: The output of lymphocytes from the lymphatic system of the rabbit. J. Physiol. Londres.* 132:384-390, 1982.
- 11.- Fraenkel, E.: *En Henke, F., y Lubarch, O.: Handbuch der*

- Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie. Julius Springer, Berlin, 1960, tomo I
- 12.-Sternberg C:Über eine Eigenartige unter dem Bilde der Pseudoleukemie Verlaufende Tuberculose des Lymphatischen Apparates Ztschr. Heilk 19: 21-90, 1980.
- 13.-Kaplan, H.S. Hodgkin's disease. Harvard University Press, Boston 1980.
- 14.-Golomb H.M. (Ed.) Non Hodgkin's Lymphoma. Sem.Oncol. 7, 221-351, 1980.
- 15.-Rilke F., Pilotti S., Carbone A e Coll., Morphology of limphatic cells and their derived tumors. J. Clin. Pathology 31, 1009-1056, 1978.
- 16.-Matzubai A. Maloney DG, Levy R. The use of a monoclonal anti-idiotypic antibody to study the biology of a human B cell lymphoma. J. Immunol 1981; 126:2397-402.
- 17.-Tonegawa S. somatic generation of antibody diversity nature 1983.
- 18.-Sklar J, Cleary ML, Thielemans K. Gralow J, Warnke R, Levy ". Biclonaal B-cell lymphoma N. Engl J. Med. 1984: 31120-7.
- 19.-Videbaeck A: Malignant lymphoma, Acta Med. Scand., 138: 145, 1982
- 20.-Videbaeck A.: The course and prognosis of Hodgkin's disease. Acta Med. Scand., 135:203, 1981.
- 21.-Vieta, J.O. y Craver, L.F.: Intrathoracic manifestations of the lymphomatoid diseases. Radiology, 37:374, 1980.
- 22.-Vieta, J.O., y Craver, L.F.: A survey of Hodgkin's disease and lymphosarcoma in bone. Radiology 39:1-14

1982.

- 23.-Viola: citado por Botero, V.: Linfogranulomatosis maligna. Número científico de acción sindical, 4:139, 1980.
- 24.-Virchow, R: Die Krankhaften Geschwülste, 2:178, 1975.
- 25.-Faris, T.D. y Saltzstein, S.L.: Gastric lymphoid hiperplasia: a lesion confused with lymphosarcoma. Cancer, 1976
- 26.-Wright, C.J.E. Macrofollicular lymphoma. Amer J. Path. 1981
- 27.-Yates, J.L.: Proper treatment of chronic malignant diseases of superficial lymph glands. A.M.A. Arch. Surg. 1982.
- 28.-Zoet, A.G.: Northw, Med., 1983
- 29.-Sorella, L.D.: Reticulum cell sarcoma in children. Cancer 1983
- 30.-Hutchinson, W.B.: Primary Pulmonary pseudolymphoma, Radiology, 1982.