

11237
2/11



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios Superiores



HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA
(Antes Hospital del Niño del Noroeste DIF)

"LINFOMA DE HODGKIN"
EXPERIENCIA DE 10 AÑOS EN EL HIES

HIES

T E S I S

Que para obtener el Título en la
Especialidad de:

PEDIATRIA MEDICA

P R E S E N T A

Dra. Lorena Emilia Serrano Sánchez

Director de Tesis Dr. Gilberto Covarrubias

HERMOSILLO, SONORA

1988

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

	Pág.
I. INTRODUCCION	1
II. LINFOMA DE HODGKIN	5
A) DEFINICION	5
B) HISTORIA	5
C) EPIDEMIOLOGIA	5
D) ETIOPATOGENIA	6
E) HISTOPATOLOGIA	8
F) CUADRO CLINICO	11
G) CARACTERISTICAS DE LABORATORIO	12
1. Hallazgos hematológicos	12
2. Hallazgos serológicos	13
3. Características inmunológicas	15
H) MANIFESTACIONES RADIOLOGICAS	16
I) ESTADIFICACION	17
J) PROBLEMAS CLINICOS Y COMPLICACIONES DIVERSAS	21
K) TRATAMIENTO	23
1. Radioterapia	23
2. Quimioterapia	24
3. Radioterapia - Quimioterapia combinada	25
L) RESULTADOS DE TRATAMIENTO	25
M) COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO	29
N) RECAIDAS	30
O) PRONOSTICO	31
III. OBJETIVOS	32
IV. PACIENTE Y METODOS	33
V. RESULTADOS	34
VI. CONCLUSIONES	38
VII. COMENTARIO	42
VIII. BIBLIOGRAFIA	43

LINFOMA DE HODGKIN

EXPERIENCIA DE 10 AÑOS EN EL HIES

I. INTRODUCCION:

Aunque el cáncer en niños es una enfermedad relativamente rara, cada día siega más vidas que ninguna otra enfermedad. En los países desarrollados, en algunos reportes ocupa el segundo lugar, posterior a los accidentes (1). En nuestro país las enfermedades infecciosas continúan ocupando el primer lugar como en causa de muerte, aunque en estadísticas más recientes los problemas oncológicos han ido en aumento; de ahí la importancia que ha adquirido en los últimos años la oncología pediátrica.

Poco se sabe acerca de las causas de cáncer en los niños, por lo tanto las posibilidades de prevenirlo, que debe ser la principal preocupación del personal encargado de la salud infantil son limitadas.

En algunos tipos de cáncer se han identificado situaciones con predisposición muy elevada para su presentación como son el caso de los estados de inmunodeficiencia para los linfomas, anomalías congénitas (como la aniridia o la hemihipertrofia se relacionan con mayor incidencia de tumor de Wilms (2). Algunos tumores pueden estar determinados genéticamente, otros pueden presentarse en forma esporádica. Existen algunos casos relacionados con alteraciones cromosómicas (síndrome de Down con leucemia, retinoblastoma con delección del brazo largo del cromosoma 13; (2) Es obligado que cada niño con cáncer se realice una detallada historia familiar.

Cada día son mayor el número de factores ambientales relacionados con el cáncer en el adulto, pero solo una minoría se han relacionado como agentes causales en la edad pediátrica, aunque son más relacionados con los niños mayores y esto es explicable por el mayor tiempo de exposición. Los virus oncogénicos han adquirido especial interés como posible etiología en el cáncer del niño, con el ejemplo más clásico al aislarse el virus del

Epstein Barr en niños africanos con linfoma de Burkitt (3). Es bien sabido que los cánceres en el adulto son diferentes a los del niño, y más aún en el niño menor de 5 años, en quien las neoplasias malignas más frecuentes son la leucemia, tumor de Wilms, neuroblastomas, tumores del SNC, retinoblastomas entre otros. Estas características pueden sugerir una exposición carcinogénica a algunos mutágenos específicos presentes durante la vida fetal. Posteriormente, ya en la adolescencia los osteosarcomas, linfomas (Hodgkin principalmente) tumores de ovarios entre otros, presentan un pico en su incidencia pudiendo ser resultado de la influencia de factores ambientales ya mencionada. Por otra parte, es muy raro encontrar en la edad pediátrica cáncer de pulmón, de mama, esófago, y colon, frecuentes estos en la edad adulta (2).

En el niño los tejidos que más frecuentemente desarrollan neoplasias malignas son el hematopoyético, correspondiendo a las leucemias una tercera parte de los cánceres; el linfático (linfomas) con un 20%; siendo así el 50% de las malignidades en la niñez debido a linfomas y leucemias.

Aunque el cáncer sea cada vez más frecuente, sigue siendo raro que el médico pediatra general vea a un niño con cáncer en su práctica diaria.

Aún así debemos tener en mente esta posibilidad, y estamos obligados a descartar una enfermedad neoplásica maligna ante todo proceso febril de causa no explicable, ante problemas hemorrágicos y anemizantes y ante la presencia de una masa tumoral. Dado que con frecuencia las neoplasias se manifiestan como una tumoración, la presencia de una masa deberá alertar rápidamente al médico ante la posibilidad de malignidad. Dentro de las neoplasias que se manifiestan como una masa tumoral se encuentra el linfoma de Hodgkin.

El linfoma de Hodgkin, proceso maligno que afecta el tejido linforeticular, y que sin tratamiento presenta un curso inexorablemente fatal, es raro an-

tes de los 5 años incrementando su frecuencia en la etapa prepuberal y adolescencia. En esta etapa del desarrollo, ya es raro que los crecimientos ganglionares sean debido a procesos infecciosos, hecho que debemos tener en mente ya que el 90% o más de los niños con enfermedad de Hodgkin se presentan con una masa o crecimiento progresivo, y los ganglios linfáticos cervicales suelen ser la localización más frecuente del trastorno primario (4). En niños más pequeños, el crecimiento ganglionar puede ser atribuido a procesos infecciosos en vías respiratorias altas; hay quienes opinan que la mayoría de las masas solitarias anteriores al esternocleidomastoideo pueden considerarse benignas, mientras que las posteriores al músculo, alrededor de la mitad son malignas. Aunque no es la regla, son apreciaciones que se han obtenido de grupos o estudios muy numerosos ya que la linfadenopatía cervical es un problema pediátrico común, y es raro el paciente con una neoplasia que al llegar al servicio de oncología no haya recibido múltiples esquemas de tratamiento antiinfeccioso.

El Linfoma de Hodgkin es característicamente una enfermedad muy peculiar ya que presenta en grado variable una curiosa amalgama de características: de una neoplasia del tejido linfoide, de una infección granulomatosa crónica y de una alteración inmunológica (5), habiendo existido durante muchos años la inquietud de clasificarla o no como una entidad maligna. Actualmente es considerada como tal, dada la evolución de la misma sin tratamiento y la respuesta a éste con los esquemas utilizados en enfermedades malignas.

Múltiples también han sido los estudios que pretenden esclarecer la etiología del linfoma de Hodgkin. Se han implicado la influencia de factores ambientales, algunos virus principalmente, también se ha estudiado el perfil inmunológico de estos pacientes ya que se cree que los estados de inmunodeficiencia aunados a ciertos factores ambientales deben estar presentes para el desarrollo de la enfermedad.

A pesar de las discrepancias en cuanto a clasificación, etiología, y tratamiento, actualmente está comprobado que las posibilidades de curación son muy altas, con los múltiples regímenes terapéuticos disponibles, aunque los efectos adversos tardíos apenas empiezan a manifestarse, el pronóstico para éstos pacientes es cada día más halagador, pudiéndose obtener más de el 90% de cura (6).

En este trabajo se dará información del estado actual y avances de la enfermedad de Hodgkin. Se pretende hacerlo de una manera breve y clara, sin profundizar en aspectos que competen a otras ramas, siendo así de utilidad e interés para médicos y pediatras generales.

Posteriormente se describirán las principales características de los pacientes con linfoma de Hodgkin, que han sido diagnosticados y/o tratados en el HIES, los resultados obtenidos con los diversos esquemas terapéuticos empleados y el estado actual de los pacientes, que inicialmente fueron manejados por el servicio de medicina interna y actualmente su manejo y seguimiento lo realiza el servicio de oncología recientemente establecido.

Finalmente se hará mención de los hallazgos de importancia y los resultados de éste pequeño grupo de estudio en comparación con los reportados por la literatura.

Las conclusiones se orientarán para hacer mención respecto a los avances en cuanto a diagnóstica, tratamiento y expectativa de vida de estos pacientes que puede ofrecer la oncología pediátrica, y de éstos, los disponibles en nuestro medio.

LINFOMA DE HODGKIN

A) DEFINICION:

La enfermedad de Hodgkin puede definirse como un proceso maligno de etiología desconocida que afecta el tejido linfoide y caracterizada por células anormales, gigantes, binucleadas (DE REED - STERNBERG) en asociación con distorsión significativa de la arquitectura linfoide.

B) HISTORIA:

THOMAS HODGKIN describió en 1832 siete pacientes con una enfermedad mortal. Con una revisión histopatológica posterior, Fox sólo confirmó dos de los casos de Hodgkin, y por la clínica sugería que un tercer paciente de los siete originales pertenecía a la entidad que hoy lleva el nombre de Hodgkin.

Aunque se han dado muchos nombres a esta enfermedad, como los de linfogranuloma, linfogranulomatosis, linfadenoma, y granuloma maligno, el nombre de Enfermedad de Hodgkin sugerido por Sir Samuel Wilks, es desde hace algunos años el aceptado, y corresponde a Dorothy Reed y Carl Sternberg la descripción más clara de la célula gigante, prácticamente patognomónica, que lleva su nombre (7).

C) EPIDEMIOLOGIA:

La enfermedad de Hodgkin es el linfoma más frecuente en los niños blancos en E.U., afectando 1 en 175 mil niños por año. Los hombres se afectan más frecuentemente que las mujeres. Tiene una curva de distribución bimodal con picos en los adultos jóvenes (15-34 años) y en los mayores

(después de los 50 años). Es poco común que se presente en niños menores de 5 años y muy rara en los menores de 2 años. El patrón de incidencia para la edad muestra grandes variaciones geográficas dentro de un país y entre los países. La incidencia general de la enfermedad de Hodgkin está aumentada en los países desarrollados y en los grupos de nivel socioeconómico alto (2). En estos grupos la neoplasia es rara en la niñez temprana, aumenta su frecuencia en la adolescencia, con picos en el adulto joven (15-34 años), siendo la Esclerosis Nodular el subtipo más frecuente.

En los países en desarrollo y los grupos de nivel socioeconómico bajo, aunque la incidencia general es menor, hay un pico a los 15 años, con discreto incremento en el adulto joven, siendo el tipo más frecuente el de celularidad mixta y esclerosis nodular. Estos hallazgos han sugerido que el riesgo para la enfermedad de Hodgkin puede estar influenciada por la exposición a temprana edad de algunos agentes infecciosos, y la exposición a edad posteriores esta asociada con un riesgo aumentado a el Linfoma de Hodgkin en los adultos. Evidencias de que el riesgo aumenta de hasta 3 a 7 veces en familias con Linfoma de Hodgkin puede indicar una influencia ambiental o genética, ésta última asociada con la presencia de ciertos antígenos de histocompatibilidad (HLA) de el grupo 4C, ascendencia italiana y judía, y ciertos estados de inmunodeficiencias congénita (4).

D) ETIOPATOGENIA:

El Linfoma de Hodgkin tiene un número muy variado de manifestaciones clínicas más sugestivas de infección que de proceso neoplásico. Aunque muchos agentes infecciosos incluyendo bacterias (*Mycobacteria*, diphtheroide, espiroquetas, brucella), parásitos y virus han sido propuestos como agentes etiológicos de el Linfoma de Hodgkin, ninguno ha sido relacionado de una manera concluyente (4).

El virus Epstein-Barr se ha considerado como posible agente causal, ya

que el Linfoma de Hodgkin es más común en pacientes con historia previa de mononucleosis infecciosa, y muchos pacientes con Linfoma de Hodgkin tiene Ac séricos elevados contra al antígeno capsular de virus EB. Llama la atención esta relación, ya que el virus del EB también se ha asociado con Linfoma de Burkitt (además de mononucleosis), enfermedad en la cual las células de Reed Sternberg también se han encontrado (3). Sin embargo una relación etiológica no ha podido ser determinada y es posible que los títulos aumentados de anticuerpos sean sólo una consecuencia de los defectos inmunoreguladores asociados con el Linfoma de Hodgkin. Es evidente, en la mayoría de los estudios realizados, que la incidencia de Anticuerpos contra el VEB es más grande en el grupo de pacientes de mayor edad (con Linfoma de Hodgkin) que en los más jóvenes (3). La misma tendencia se ha visto en las poblaciones control, y está de acuerdo con estudios previos que muestran incremento en la frecuencia de anticuerpos con aumento de la edad. Después de los 35 años más del 80% de los individuos han mostrado que poseen anticuerpos para el virus EB. Esto pudiera ser por que en la segunda o tercera década de la vida, la mayoría de los individuos han presentado infección subclínica con VEB que puede ser o no causa de mononucleosis. Alternativamente, el inicio de una enfermedad viral indeterminada asociada con una fase linfoproliferativa (o mononucleosis infecciosa) puede proveer un tipo celular propicio para la replicación de un virus latente previamente.

Otros virus que han sido en ocasiones asociados con el Linfoma de Hodgkin es el Citomegalovirus, el virus ha sido aislado de dos pacientes con Linfoma de Hodgkin avanzado, solamente uno con títulos altos de AC en el suero (3), y como se mostró en estudios previos, y en los grupos control, la incidencia aumentada de anticuerpos se incrementó con la edad de las poblaciones estudiadas, no estableciéndose, por lo tanto ninguna relación clara. (3,4). Se ha hecho mención a otras posibles etiologías virales, por ejemplo es interesante hacer notar que a pesar de la asociación bien reconocida de Herpes Zoster clínico con la Enfermedad de Hodgkin, no parece haber una evidencia clínica de la infección con herpes simple, y los títulos de

anticuerpos aparecen normales.

Como otras etiologías se ha sugerido que el antecedente de amigdalectomía, apendicectomía o uso de anfetaminas puede estar asociado con riesgo aumentado para presentar la enfermedad, aunque no se ha concluido nada. Respecto a la patogénesis, son muchas las hipótesis propuestas para esclarecer la patogénesis de el Linfoma de Hodgkin siendo la relacionada a infecciones virales la más difundida; de acuerdo a ésto las infecciones virales de los linfocitos T les ocasionaría alteraciones antigénicas de su superficie, ocasionando que aparezcan como extraños al resto del sistema linfoides. Las células T, inmunocompetentes normales reaccionan en contra de estas células alteradas antigénicamente, produciendo una reacción inmune crónica resultando en la depleción de las células T y deterioro en su función como se ve en el Linfoma de Hodgkin. También se ha postulado que las células neoplásicas de el Linfoma de Hodgkin sea una clona persistente de linfocitos B transformados anormalmente, cuya proliferación se lleva a cabo fuera de control. De Vita, por otra parte, ha sugerido que la población de células B en pacientes con Linfoma de Hodgkin es básicamente normal, pero su respuesta ante los linfocitos T ha sido antigénicamente alterada y transformada a células malignas por virus.

E) HISTOPATOLOGIA:

Las células gigantes anormales encontradas en los tejidos afectados por el Linfoma de Hodgkin se piensa que representan los elementos malignos de este tumor; éstas células pueden ser mononucleadas, binucleadas o multinucleadas. La célula diagnóstica es la célula de Reed Sternberg, una célula grande con abundante citoplasma acidófilo y núcleo bilobulado o multilobulado, que contiene un gran y prominente nucléolo. Sin embargo, la célula de Reed Sternberg no es única para el Linfoma de Hodgkin, ya que células similares han sido reportadas en mononucleosis infecciosa, adenopatía pseudolinfomatosa crónica asociada con la administración crónica de

fenitoina, rubéola, timomas y linfoma de Hodgkin (4,9). Así, su presencia es necesaria pero no suficiente para el diagnóstico de el Linfoma de Hodgkin. En general, el número de células típicas de Reed Sternberg varía intensamente con la intensidad de la proliferación de linfocitos. Así cuando la proliferación de linfocitos es importante, las típicas células de Reed Sternberg llegan a ser más aparentes.

La descendencia de las células de Hodgkin es aún controversial, existiendo 3 candidatos: los linfocitos B, los linfocitos T y los histiocitos. Los estudios más convincentes propuestos por Kaplan sugieren que las células de Hodgkin derivan de los macrófagos o de otra célula muy cercanamente relacionada al sistema de fagocitos.

Los nódulos linfáticos afectados por el Linfoma de Hodgkin muestran ablitación parcial o total de los folículos normales y la arquitectura sinusoidal por una infiltración difusa y mixta de linfocitos, histiocitos, células plasmáticas, eosinófilos, neutrófilos y células de Hodgkin.

La subclasificación histológica de el Linfoma de Hodgkin está basada primariamente en la variación de la composición celular de este infiltrado y particularmente en el grado de afección de linfocitos o histiocitos.

La clasificación histológica original, la versión más completa de Lukes y Butler fue modificada en la conferencia de Rye e incluye a 4 grandes subgrupos histológicos:

- 1) Predominio Linfocítico
- 2) Esclerosis Nodular
- 3) Celularidad Mixta
- 4) Depleción Linfocitaria

El predominio linfocítico generalmente se asocia a enfermedad localizada y curso notablemente indolente, mientras al otro extremo, la depleción linfocitaria rara vez se diagnostica antes de que ocurra la diseminación y usualmente evoluciona a un curso fatal dentro de semanas a meses. La

esclerosis nodular y celularidad mixta evolucionan entre rangos intermedios (1,4).

1) **PREDOMINIO LINFOCITICO:** Se caracteriza por una proliferación de linfocitos maduros e histiocitos reactivos, y una escasez relativa de células de Reed Sternberg. El patrón nodular o difuso puede estar presente, la necrosis no es evidente. La enfermedad generalmente está localizada al momento del diagnóstico y frecuentemente se presenta como adenopatía cervical en hombres jóvenes. El pronóstico es el más favorable de los subtipos de Hodgkin.

2) **ESCLEROSIS NODULAR:** Los nódulos linfáticos contienen nódulos de tejido linfoide parcial o completamente separados por bandas ordenadas de colágena de anchura variable; las células típicas de Reed Sternberg son difíciles de hallar. Es generalmente una enfermedad de mujeres jóvenes, usualmente está localizado al momento del diagnóstico, siendo más frecuentemente encontrada en cuello y mediastino (particularmente superior y anterior).

3) **CELULARIDAD MIXTA:** Es la variante más pleomórfica, su infiltrado contiene numerosos eosinófilos, neutrófilos, linfocitos, histiocitos, células plasmáticas y células de Reed Sternberg. Focos de necrosis se ven comúnmente y puede estar rodeado por histiocitos reactivos y células de Langhans.

4) **DEPLECION LINFOCITARIA:** Se caracteriza por fibrosis y necrosis difusa con escasos linfocitos. Células de Reed Sternberg y células mononucleares "Histiocíticas" grandes son generalmente numerosas. La fibrosis, contrario a lo que se ve en la esclerosis nodular es desordenada y sin formación de bandas.

F) CUADRO CLINICO:

El 90% o más de los niños con Linfoma de Hodgkin se presentan con una protuberancia, masa o hinchazón rara, y los ganglios linfáticos cervicales suelen ser la localización más frecuente del trastorno primario. Ocasionalmente los ganglios supraclaviculares, axilares o inguinales pueden estar afectados como sitio primario. Generalmente el crecimiento es indoloro, firme pero no duro, discreto, afectando uno o múltiples ganglios. Suele ser notado en primer lugar por el paciente o los padres. De manera característica no se encuentra inflamación regional para explicar la linfadenopatía. Kaplan y col. sostienen que el Linfoma de Hodgkin se origina en forma unifocal en la mayoría de los pacientes, y tiende a difundirse a cadenas ganglionares contiguas, por comunicación directa siguiendo vías linfáticas. Por ejemplo, la participación paraaortica y esplénica es mucho más frecuente con enfermedades cervical clavicular bilateral o del lado izquierdo que con la afección del lado derecho. Las presentaciones cervicales del lado derecho o supraclaviculares tienen asociación mucho más frecuente con la enfermedad mediastínica o parahiliar (alrededor del 25% de los casos). El paciente con frecuencia ha sido multitratado por linfadenitis presumiblemente infecciosa. Contrario a los otros linfomas, la enfermedad de Hodgkin raramente aparece en el anillo de Waldeyer, placas de Peyer o ganglios epitrocleares. Sólo el 20 a 30% de los niños se presentan con síntomas generales como pérdida de peso, fiebre y sudores nocturnos (éstos más raros aún) y probablemente sean más vistos en estadios avanzados de la enfermedad. El prurito es una molestia precoz rara. Puede además existir apatía, anorexia, fatigabilidad fácil y fiebre inexplicada. La fiebre de el Linfoma de Hodgkin no tiene un patrón clásico, ya que puede ser intermitente, errática, recurrente o sostenida. Se debe tener en cuenta que no siempre la fiebre es debido a el Linfoma de Hodgkin pues puede existir procesos infecciosos agregados al momento del diagnóstico por las ya conocidas alteraciones en el sistema inmune de estos pacientes. La afectación extraganglionar es poco frecuente en el momento del diagnóstico, pero debemos tenerla presente con la gran variedad de

sintomatología: Tos por infiltración pulmonar así como taquipnea y radiológicamente infiltrados moteados difusos. La afectación hepática se asocia precozmente con signos de obstrucción biliar intrahepática y clínicamente con ictericia, dolor abdominal y sangrado de tubo digestivo en afectación intestinal, compresión-medular progresiva en casos de masa tumora extramedulares (muy raras) etc. Ocasionalmente el paciente se presentará con síntomas respiratorios obstructivos secundarios a masa mediastinal (Síndrome de la vena cava superior). No es raro que el diagnóstico de el Linfoma de Hodgkin sea hecho después de que por segunda ocasión se efectúe biopsia de un ganglio al que previamente se le consideró sin cambios específicos, lo que refleja una selección del ganglio inicial inadecuado o inhabilidad del patólogo para discernir acerca de los cambios tempranos del Linfoma de Hodgkin.

Sea cual sea el sitio de afectación inicial, y ya comprobada por la biopsia todos los pacientes tienen que ser sometidos a una intensa y amplia valoración diagnóstica para determinar la extensión de la enfermedad, y con ésto establecer las pautas terapéuticas a seguir así como el pronóstico, como se mencionará más adelante.

G) CARACTERISTICAS DE LABORATORIO:

I. HALLAZGOS HEMATOLOGICOS:

La anemia se desarrolla en casi todos los casos de Linfoma de Hodgkin. En la mayoría de los pacientes esta anemia parece ser secundaria a la enfermedad primaria, aunque en algunos casos el tratamiento con agentes alquilantes, radiaciones, o infecciones uremia o pérdida de sangre pueden ser factores acompañantes. Morfológicamente la anemia de el Linfoma de Hodgkin ha sido descrita, en ocasiones microcítica hipocrómica. Estudios han mostrado que la anemia se debe tanto al aumento en la destrucción como disminución en la producción de los glóbulos rojos. En ocasiones son evidentes los datos de hemolisis (Incremento de reticulocitos, bilirrubina séricas elevadas, incremento en la excreción de urobilinógeno

fecal). La anemia se asocia con frecuencia con Fe sérico bajo, disminución de la capacidad de captación de Fe, pero los depósitos de Fe en médula están normal o aumentados. El perfil del hierro sérico es similar al observado en otras neoplasias así como en la anemia de los procesos infecciosos crónicos. Una anemia hemolítica con Coombs positiva ocurre en menos del 1% de los pacientes con enfermedad avanzada. Existen también alteraciones en la fórmula blanca consistentes en un moderado a marcado incremento de los leucocitos particularmente en pacientes sintomáticos. La cuenta celular puede ser tan alta (reacción leucemoide) como hasta de 60 a 70 mil por mm cúbico, nivel en el cual puede fácilmente ser confundido con leucemia granulocítica crónica. La reacción leucemoide desaparece con el tratamiento adecuado. La eosinofilia periférica no es rara, especialmente en pacientes con prurito (éste muy raro en niños).

Linfocitopenia absoluta (menor de 1000 células por mm cúbico) usualmente ocurre en pacientes con enfermedad más avanzada. Se puede encontrar pancitopenia inexplicable cuando existe afectación a médula ósea.

2. HALLAZGOS SEROLOGICOS:

La velocidad de sedimentación globular está usualmente elevada en pacientes con Linfoma de Hodgkin activa y sirve como una prueba de utilidad en el seguimiento de la enfermedad; sin embargo, tiene una sensibilidad limitada y puede volver a niveles normales cuando es obvio que aún esté presente la enfermedad; puede ser útil para monitorizar a pacientes que están en remisión y determinar la primera evidencia de recurrencia. La radioterapia extensa puede causar una elevación de la VSG de hasta por un año después del tratamiento sin evidencia de recurrencia del tumor. Algunas veces, una VSG elevada puede ser el único signo de enfermedad recurrente y está persistentemente elevada cuando el hueso está afectado. Existen otras pruebas más complicadas para mostrar evidencia de actividad de enfermedad pero ninguna ha superado a la VSG, así como los niveles séricos de cobre. Se ha notado una correlación notable del Cu sérico

con el estadio de la enfermedad, reflejando probablemente el volúmen de tejidos afectados, así mismo hay evidencias de las modificaciones de éstos niveles al presentarse la remisión completa, incrementándose nuevamente al presentarse la recaída. Estas variaciones están casi invariablemente presentes en todos los pacientes pensándose incluir los valores de cobre como parámetros en los criterios de remisión. Debemos tener presente, y es ya sabido desde hace mucho tiempo que los niveles de Cu sérico se elevan durante la gestación, y así como con la ingesta de los anticonceptivos orales (los estrógenos incrementan los valores de Cu). El cual también varía según el tipo histológico siendo los valores más elevados en el tipo depleción linfocitaria (10).

Los primeros estudios de los niveles séricos de fosfatasa alcalina en el Linfoma de Hodgkin fueron realizados por Woodard y Craver en 1940 (11). Estos autores encontraron elevaciones de la enzima en 38 de los 66 pacientes, en diferentes etapas de la evolución de su enfermedad. Por razones no convincentes hoy en día, ellos concluyeron que probablemente en la mayoría de los casos, el hueso era la fuente de la elevación de la fosfatasa alcalina en la enfermedad. En estudios previos no hay evidencias que documenten el origen de la fosfatasa ni a favor del hueso o del hígado. Actualmente la elevación de la fosfatasa alcalina se correlaciona con el estadio y actividad de la enfermedad (11). La gran mayoría de las elevaciones de la fosfatasa alcalina sérica observada en el estudio de Kaplan, Aisenberg y col. (6), ha sido observada relacionada con la enzima hepática; esta fue la causa de la elevaciones vistas en todos los estadios III B, y IV B, y la mayoría de las III A. También encontraron elevaciones de la enzima de origen hepático, sin que hubiera afectación de este órgano. Se puede especular que en esos casos, con elevación de la enzima hepática y hallazgos a la biopsia negativos, se presagia desarrollo posterior de Linfoma de Hodgkin hepática (11).

En este estudio la enzima hepática estuvo elevada en 23 individuos, la ósea en 3, ambas en 2, y en 3 individuos no fue posible establecer cual enzima estuvo elevada. De los 3 pacientes con elevación de la fosfatasa

ósea únicamente tenían 17, 19 y 19 años, y solamente uno de los 5 restantes con elevaciones de ambas enzimas o indeterminadas era mayor de 20 años. Aunque no se pudieron excluir linfomas óseos como causantes de éstas anomalías, lo más probable es que reflejen el crecimiento óseo rápido de la adolescencia tardía, catalogándose como fisiológico. Con frecuencia, las elevaciones enzimáticas estuvieron presentes en pacientes febriles.

La hipoalbuminemia al momento del diagnóstico implica un estadio avanzado. El patrón de las proteínas séricas, sin embargo, regresa a lo normal con la remisión de la enfermedad.

3. CARACTERISTICAS INMUNOLOGICAS:

Desde 1950, se ha visto que los pacientes con Linfoma de Hodgkin muestran una alta incidencia de anergia cutánea a una batería de pruebas cutáneas intradérmicas no vista en los controles normales (9). Desde entonces, han continuado fuertes y diversos argumentos para determinar el tipo de inmunoanormalidades y si éstas preceden o son consecuencia del crecimiento tumoral. Así, hay numerosas evidencias de que virtualmente todos los pacientes con Linfoma de Hodgkin, incluyendo a los de atención localizada sufren de una selectiva, y frecuentemente sutil alteración de la inmunidad celular (5,12,13). In vivo, este déficit es expresado por un incremento a la susceptibilidad de cierto tipo de infecciones virales, bacterias y micóticas y por una capacidad disminuida para las reacciones de hipersensibilidad retardada a antígenos conocidos o alérgenos químicos (PPD, candidina, tricofiton, histoplasmina entre otros) así como antígenos nuevos como el DNCB (dinistro cloro benceno). In vitro, pruebas muy variadas también están alteradas como son la transformación linfoblastoide por lectinas y antígenos específicos, la capacidad para formar rosetas E, entre las más relevantes. Estas alteraciones parecen ser debido a anomalías funcionales de una o más subpoblaciones de linfocitos más que a una depleción cuantitativa de los mismos (5,9,12,13). La función de los linfocitos B está prácticamente sin alteración hasta que la enfermedad

está muy avanzada. Así mismo, la producción de anticuerpos puede estar influenciada por la terapia. La quimioterapia con combinaciones de múltiples drogas, más radioterapia ha mostrado disminución a la respuesta primaria contra los antígenos capsulares de *H. Influenza* tipo B (9). Esta terapia, con esplenectomía combinada puede ocasionar una alta incidencia de sepsis por este agente, así como por otros patógenos capsulados.

En ciertos estudios se ha demostrado persistencia de las anomalías del sistema inmune aún después del tratamiento (13), lo que nos sugiere que éstas pueden estar relacionadas con el huésped y pueden preceder al desarrollo de la enfermedad. La elucidación de el grado de inmunodeficiencia en los pacientes con Linfoma de Hodgkin en remisión completa y de los mecanismos causales actuales de las anomalías puede permitir el desarrollo de inmunofármacos como procedimientos restauradores para su corrección. Tales procedimientos significarían reducción en la incidencia de complicaciones virales, de recaídas tardías, y de secundarias malignidades que ocurren en pacientes con Linfoma de Hodgkin.

H) MANIFESTACIONES RADIOLOGICAS

La examinación radiológica deberá iniciarse por una Rx de tórax. La hipertrofia neoplásica de los ganglios produce un ensanchamiento y deformidad de las sombras mediastínicas, uni o bilateral, y casi siempre situados en la parte anterior del mediastino. No hay imágenes radiográficas patognomónicas. Cuando se nota la presencia en Rayos X de posible enfermedad, se deberá realizar tomografía lineal o computarizada para determinar localización y extensión de la adenopatía. El tipo Esclerosis Nodular tiene discreto predominio por afección mediastinal. El estado del sistema esquelético se determina con Rx simples, existiendo actualmente el rastreo con tecnecio 99, prueba más sensible para detectar lesiones óseas. Linfagiografía de extremidades inferiores deberá realizarse siempre a menos que existan contradicciones médicas para ésta. Para considerarle

"Positiva" se encuentra agrandamiento de los ganglios, de aspecto espumoso y con defectos de llenado. No detecta ganglios de la porción superior del espacio retroperitoneal, para la que se utiliza la venocavografía. También es de utilidad como complementación diagnóstica, (nunca substituyendo un estudio por otro), la pielografía, en la que se puede visualizar anomalía ureteral causada por los ganglios linfáticos no llenados y afectados que aparecían en la linfangiografía.

TAC:

Se visualizará con ésta crecimientos ganglionares no accesibles a la linfangiografía como son cadena porta y celiaca siendo complemento, no substitución de la linfangiografía.

D) ESTADIFICACION:

Es el proceso de determinar la localización y extensión de la enfermedad, siendo de vital importancia para establecer estrategias terapéuticas a largo plazo así como el pronóstico del paciente.

La clasificación actualmente aceptada de etapas en la enfermedad de Hodgkin se basa en la definida en el simposium de Ann Arbor en 1971. Esta clasificación en etapas clínicas y patológicas se aplica al paciente en fase de presentación de la enfermedad y antes de cualquier terapéutica. (Cuadro núm. 1)

Cada etapa puede subdividirse en A (sin síntomas generales) o B (presencia de síntomas) que serán, estos últimos, pérdida de peso de más del 10% del peso corporal en los últimos 6 meses, fiebre inexplicable con temperatura superior de 38 G. y sudores nocturnos.

Según Desser, la etapa III se ha subdividido en etapa III₁ cuando se limita al abdomen alto (ó sea bazo, ganglios esplénicos, celiacos, portales) y etapa III₂ que incluye todos los demás ganglios intraabdominales (mesentéricos, paráorticos, iliacos, con participación o no de abdomen alto). Esto es, como vemos, basado en consideraciones anatómicas.

CUADRO I

LINFOMA DE HODGKIN

ESTADIFICACION

- ETAPA I** Afección de una sola región ganglionar linfática (I) o de un sólo órgano o zona extralinfática (I_E).
- ETAPA II** Afección de dos o más regiones ganglionares en un mismo lado del diafragma (II) o afección localizada de órgano o zona extralinfática y de una o más regiones ganglionares linfáticas a un mismo lado del diafragma (II_E).
- ETAPA III** Afección de regiones ganglionares en ambos lados del diafragma (III) que también puede acompañarse de afección localizada de órgano o zona extralinfática (III_E) de afección de bazo (III_S), o de ambos (III_{SE}).
- ETAPA IV** Afección difusa o diseminada de uno o más órganos o tejidos extralinfáticos, asociados o no con un aumento de volumen de ganglios linfáticos.

Todos los pacientes deberán someterse a una amplia valoración diagnóstica desde el momento en que se corrobore por histopatología el diagnóstico de linfoma de Hodgkin. De esta manera, iniciando por una historia clínica y una exploración física completa se llevarán a cabo variados estudios y procedimientos quirúrgicos, algunos de éstos muy controvertidos. (Tabla 1)

La decisión de recomendar la laparotomía para establecer etapas está influida por los conceptos de los médicos tratantes, así como experiencias previas en esos grupos. Por ejemplo, si todos los pacientes, cualquiera que sea el estadio serán tratados con quimioterapia sistémica, sin radiación, es de menor importancia delimitar la extensión de la enfermedad, que si el tratamiento preferido fuera radioterapia únicamente a la región afectada. Algunos autores consideran importante realizar laparotomía, en todos los niños con linfoma de Hodgkin, con resultados satisfactorios logrando corrección de las clasificaciones que habían sido erróneas previas a este procedimiento, (14). Otros ponen en duda que este justifique la esplenectomía en todos los pacientes por los episodios de septicemia reportados, que, en la actualidad, con los avances de antibióticoterapia y vacunas profilácticas han disminuido notablemente. Así mismo se duda del beneficio de biopsia de MO, ya que se pensaba que la simple aspiración de ésta era suficiente para clasificar al paciente en estadio IV, en caso de ser positiva; otros autores opinan que es más confiable realización de biopsia, (15).

De Vita ha establecido que una linfangiografía, TC o ultrasonografía negativas pueden ser más seguros que unos ganglios libres de tumor biopsiados al azar.

La laparotomía cambia la etapa establecida en una tercera parte de los casos, la mayor parte (más del 80%) se adelantan de la etapa clínica I y II a la etapa patológica III y IV, con una minoría que muestra reducción de etapa clínica III a patológica II (14). Se debe tener presente las desventajas y los riesgos del procedimiento, así como de la esplenectomía ya que ésta incrementa la susceptibilidad de los niños a infecciones bacte

TABLA I

LINFOMA DE HODGKIN

PROCEDIMIENTOS REQUERIDOS PARA LA EVALUACION-ESTADIFICACION:

1. Biopsia quirúrgica adecuada, revisada por un hematopatólogo
2. Historia clínica detallada, hacer hincapié en ausencia o presencia y duración de fiebre, pérdida de peso, sudores nocturnos, prurito.
3. Un cuidadoso y detallado examen físico; con especial atención a las áreas ganglionares, incluyendo anillo de Waldeyer, así como determinación del tamaño de hígado y bazo.
4. Laboratorio necesario:
 - a) BH completo incluyendo VSG, plaquetas
 - b) Fosfatasa alcalina y Cu sérico
 - c) Pruebas de función renal y hepática
5. Estudios radiológicos que incluyen: PA y lateral de torax, TC torácica, linfangiografía de extremidades inferiores, pielografía, serie ósea.
6. Laparotomía exploradora con biopsia de MO, esplenectomía, biopsia en cuña de hígado, muestra de grupos ganglionares no visibles en linfangiografía o sospechosos, ooforexia en las niñas.

rietas, (pacientes de por sí ya inmunocomprometidos), y valorar los beneficios de su realización con las desventajas. Se recomienda que los resultados de la estadificación se reporten utilizando tanto los estadios clínicos (SC), como los estadios finales de patología (PS).

Se han demostrado que alrededor del 60% o un poco más de los pacientes pediátricos se encuentran en estadio I y II, cuyo pronóstico se considera relativamente bueno; el 40% restante en estadio III y IV (11). Es muy rara la afectación hepática sin afección esplénica (16), la cual se encuentra presente en el 38% de los pacientes estadificados quirúrgicamente (4). Los sitios de afectación en la enfermedad diseminada (estadio IV), ya corroborados por biopsia se especifican con el sufijo correspondiente (Médula, Pleura: H = Hígado, etcétera).

J) **PROBLEMAS CLINICOS Y COMPLICACIONES DIVERSAS DE LINFOMA DE HODGKIN:**

ENFERMEDAD PULMONAR:

No existe sin afección hiliar o mediastinal, y como mencioné, el tipo Esclerosis Nodular tiene predilección por estos sitios. Las lesiones son por lo general por contigüidad.

Cuando son múltiples, (moteado, difuso y múltiple, de diverso tamaño) representa diseminación hematógena, con la consecuente clasificación en estadio IV. Puede manifestarse clínicamente con datos de compresión a nivel mediastinal, problemas respiratorios diversos, derrame pleural (cuando existe invasión a este nivel) etc. En ocasiones puede presentarse como una verdadera urgencia por insuficiencia respiratoria severa y súbita debida a la compresión mediastinal. Esta última, también puede presentarse como síndrome de vena cava superior.

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS:

Son dadas por metástasis a este nivel, o como complicaciones a otro nivel (metabólicas, por tratamiento).

Las manifestaciones clínicas reflejan el sitio de afectación siendo muy variadas, entre las que se tienen datos de irritación meníngea, hipertensión intracraneana, convulsiones, parálisis de nervios craneales. Estudios específicos se llevarán a cabo para establecer el diagnóstico de complicación a este nivel.

HUESOS:

Linfoma de Hodgkin óseo es de mal pronóstico. La afección puede ser por contigüidad o hematogena, con lesiones osteolíticas u osteoblásticas, con las manifestaciones radiológicas propias de cada uno. La afectación vertebral puede causar compresión medular, que es una complicación aguda muy seria ocasionada por el crecimiento de la masa tumoral, y que generalmente se ve en pacientes con enfermedad progresiva en quienes ha fallado el tratamiento inicial (17). Esta complicación también puede resultar por invasión al espacio epidural de los ganglios linfáticos retroperitoneales (9, 17).

HIGADO:

Es muy rara sin que exista afección esplénica, suele manifestarse con o sin hepatomegalia, así mismo, no siempre existen pruebas de función hepática alterada (4,14,15,16). Se considera que los pacientes con ictericia tienen un mal pronóstico (4).

INFECCIONES:

Las infecciones son comunes en los pacientes con Linfoma de Hodgkin, aquéllos pacientes con enfermedad progresiva, generalmente mueren por bacteremia, infecciones micóticas diseminadas, o falla de médula. Estas complicaciones son debidas tanto al manejo terapéutico, como a la enfermedad per se. Infiltración pulmonar difusa puede aparecer entre los ciclos de quimioterapia en los pacientes que estan en remisión, debiéndose sospechar infección por *Pneumocystis carinii*. Los pacientes con Linfoma

de Hodgkin son altamente susceptibles a presentar cryptococcosis ya sea en forma de meningitis, o como infiltrado pulmonar primario. El Herpes Zoster ocurre en 10% de los pacientes con Linfoma de Hodgkin y en el 20% de los pacientes que han sido esplenectomizados, puede ocurrir antes de que la enfermedad sea diagnosticada y aún durante la remisión, su presentación clínica puede ser la habitual, o diseminada e incluso ser la causa de la muerte.

Las infecciones a SNC puede ser por gérmenes habituales en otros pacientes o por oportunistas: Cryptococcus ya mencionado, Listeria Monocytógenas, streptococcus pneumonia, T. Gondi, H. Zoster.

K) TRATAMIENTOS:

Tratamientos extremadamente efectivos se han desarrollado en las últimas dos décadas. Tanto en terapia de radiación, como quimioterapia erradicar la enfermedad bajo ciertas circunstancias, y cada día se prolonga más la sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad de estos pacientes. El papel de la cirugía está limitado a evaluación diagnóstica. Hasta 1975 en la mayoría de los centros especializados en manejo de pacientes con Linfoma de Hodgkin, tanto niños como adultos eran tratados idénticamente; pacientes con estadio I y II recibían radioterapia de campo extenso, pacientes con estadio III y IV recibían quimioterapia combinada, (18) mientras que la modalidad de terapia combinada se reservaba para ciertos casos (19). Los resultados en general eran buenos, los efectos indeseables de este manejo eran dramáticos. Actualmente aún continúa siendo controversial el tratamiento para cada estadio, teniendo protocolos diversos en los múltiples centros donde se realiza, por lo que la recomendación es individualizar el manejo en cada paciente, y sugerir pautas a seguir, según las experiencias previas.

1. RADIOTERAPIA:

Es un método efectivo de tratar la enfermedad de Hodgkin y tiene sus

indicaciones con resultados más óptimos en ciertos estadios. La dosis de radioterapia es importante debido a que el riesgo de recaídas en un campo tratado es inversamente proporcional a la dosis, siendo alrededor del 1% en los 4 400 rads. siendo la dosis tumoricida máxima tolerada.

Tres tipos de campos radiados son los utilizados:

El campo reducido (Involved field IV) trata solamente la masa tumoral con un mínimo de margen al tejido normal. La técnica en manto da tratamiento de radiación a las cadenas ganglionares cervicales, axilares y mediastinales como un solo campo. Los ganglios supraaórticos son incluidos como parte de la radiación en manto, denominándose entonces radioterapia de campo extenso (extended field EF). El campo "Y" invertida es usada para irradiar los ganglios retroperitoneales como un solo campo y cuando se usa con el campo en manto, es referida como radiación nodal total (ITN). La irradiación nodal total incluye el 65% del total de la médula en el adulto pero los niños pueden tolerarla mejor, ya que tienen todavía una proporción significativa de médula activa en la tibia y fémur. Actualmente se considera la ITN como término erróneo, ya que muchas cadenas ganglionares son excluidas siendo la irradiación axial total de ganglios un término más adecuado. Lo ideal es tratar múltiples cadenas ganglionares con el menor campo posible. Las complicaciones de la irradiación incluyen reacción pulmonar sintomática, pericarditis, disfunción tiroidea, mielitis por radiación como las mediatas y más dramáticas, entre otras a largo plazo.

2. QUIMIOTERAPIA:

Después de la demostración de algunas drogas, que cuando se usan solas pueden afectar la reducción de la masa tumoral en pacientes con Linfoma de Hodgkin, el programa de drogas combinado fue instituido en los inicios de 1960, siendo el protocolo MOPP de De Vita el más utilizado. Además de éste, múltiples drogas están en investigación, algunas ya utilizadas en nuevos esquemas viendo resultados favorables con el esquema de ABVD

entre otros, y su efectividad tanto como tratamiento inicial, así como para pacientes que han recaído, o no responden al regimen de MOPP, ya que no muestra resistencia cruzada a los medicamentos (Cuadro 2).

- El tratamiento estándar de MOPP (mostaza nitrogenada, vincristina, prednisona, procarbazona) incluye 6 ciclos mensuales sin terapia de mantenimiento. Algunos esquemas combinan ciclos alternos de MOPP con ABVD al parecer con resultados más favorables que cuando se utilizan solos (4,18).

3. RADIOTERAPIA - QUIMIOTERAPIA COMBINADA:

Como se mencionó la radioterapia es más efectiva en eliminar áreas precisas de enfermedad y la quimioterapia, sin limitaciones anatómicas, tiene mayor efecto contra los focos microscópicos ocultos de la enfermedad, por lo que el tratamiento ideal sería una combinación de éstos (4,18).

Hay ocasiones, según lo limitado o extenso de la enfermedad, en la que sólo es posible la utilización de una de las medidas terapéuticas antes mencionadas, como sería el caso de EIV (sólo quimioterapia), o en caso de IA, enfermedad localizada que va a responder exitosamente a la radioterapia del sitio de la tumoración. Debemos tener presente que el uso de terapia combinada incrementa los efectos adversos conocidos tanto de la quimioterapia como la radiación, por lo que debemos valorar cuidadosamente su indicación, y no seguir un esquema rígido sino individualizarlo para cada paciente.

L) RESULTADOS DE TRATAMIENTO EN DIVERSOS ESTADIOS:

ESTADIO IA y IIA :

Aún existen controversias, acerca del tratamiento óptimo de pacientes con Linfoma de Hodgkin especialmente en los niños. Para algunos autores, aún continúan siendo adecuados para la enfermedad localizada, la radiación con la técnica de campo reducido; anteriormente era con campo extendido logrando una sobrevida libre de recaída a largo plazo de 75 a 88% (4).

Actualmente algunos autores sugieren que si no se ha alcanzado el fin de la pubertad, y el paciente aún continuará su crecimiento, solamente el tratamiento con multidrogas (MOPP) deberá darse como tratamiento inicial, o con otros esquemas (ABVD). En una minoría este tratamiento será insuficiente, especialmente en pacientes que tienen una tumoración mediastinal o infiltrado pulmonar por extensión local. Estos niños serán salvados con combinaciones de los esquemas mencionados, o con la adición de radioterapia. Este tratamiento salvador podrá ser dado más tarde, cuando el niño ha alcanzado el desarrollo físico completo al momento de la recaída, y la radioterapia sea menos dañina (18,20).

En otros protocolos de tratamientos se han sugerido que para los pacientes con estadio IA y IIA con Linfoma de Hodgkin con presentación supradiafragmática no mediastinal, o afectación mediastinal no muy extensa (Anchura mediastinal de $1/3$ o menor que la anchura del torax) pueden ser tratados con irradiación paraaórtica y en manto con sobrevida libre de enfermedad satisfactoria (20). Este mismo grupo recomienda que los pacientes con grandes masas mediastinales (mayor de $1/3$ de la anchura del torax) reciban 6 ciclos de quimioterapia múltiple, antes de la irradiación en manto y paraaórtica.

Los esquemas con multidrogas utilizadas fueron MOPP y demostraron que la terapia con ABVD es tan efectiva y con menos toxicidad para producir esterilidad y segundas malignidades (18,19,20).

En general, las mismas sugerencias terapéuticas se pueden aplicar a los pacientes en estadio IB y IIB, aunque los resultados no sean tan favorables.

ESTADIO III A:

El manejo inicial óptimo de pacientes con enfermedad E 3A es controversial. La irradiación total nodal como tratamiento primario ha sido asociado con sobrevida libre de enfermedad a 5 años de 35% y sobrevida global de 30% en algunas series (22). El grupo de Stanford reporta una mejoría estadísticamente significativa en la sobrevida a 10 años libre de enferme-

CUADRO 2

LINFOMA DE HODGKIN

COMBINACION DE REGIMENES DE QUIMIOTERAPIA

MOPP	
HN ₂	6 mg/mt2, I.V., días 1 y 8
VCR	1.0-1.4 mg/mt2, I.V., días 1 y 8
PCB	100 mg/mt2/días, V.O., días 1 a 14
PRD	40 mg/mt2/día, V.O., días 1 y 14

Ciclos de 14 días separados por 14 días de descanso, usualmente 6 o más ciclos y la PRD sólo en los ciclos 1 y 4.

MVPP	
HN ₂	6 mg/mt2, I.V., días 1 y 8
VBL	6 mg/mt2, I.V., días 1 y 8
PCB	100 mg/mt2/V.O., días 1 a 14
PRD	40 mg/día V.O., días 1 a 14

Ciclos de 14 días, separados por 28 días de descanso; usualmente 6 o más ciclos; la PRD se da en todos los ciclos.

ABVD	
ADM	25 mg/mt2, I.V., días 1 y 14
BLM	10 mg/mt2, I.V., días 1 y 14
VBL	6 mg/mt2, I.V., días 1 y 14
DTIC	150 mg/mt2, I.V., días 1 a 5

Ciclos de 14 días y periodos de 14 días de descanso. Ventajas: no resistencia cruzada en contra de MOPP. Porcentaje alto de respuesta a las fallas de MOPP.

CAV _e	
CCNU	100 mg/mt2, V.O., día 1
ADM	60 mg/mt2, I.V., día 1
VBL	3 mg/mt2, I.V., día 1

Los ciclos se repiten cada 6 semanas (si los controles hemáticos lo permiten) hasta un total de 9 ciclos.

MOP	
Igual al MOPP excepto por la omisión de prednisona en todos los ciclos en pacientes previamente tratado con radioterapia en manto.	

dad en pacientes con enfermedad de Hodgkin estadio IIIA tratados con radioterapia y quimioterapia combinada comparados con la irradiación total nodal sola (79% contra 57%). Algunos grupos han sido manejados con irradiación total nodal reservando la quimioterapia para el caso de recaída, y como terapia salvadora, obteniéndose resultados de sobrevida global similares a los casos en los que se utiliza la modalidad combinada, con la ventaja que se evita exponer el paciente a los indeseables efectos de ésta. La subestadificación anatómica de la enfermedad abdominal de acuerdo a los criterios de Desser ha identificado pacientes de un riesgo mayor, éstos han sido clasificados como A2, con afectación de ganglios abdominales (para aórticos, iliacos o mesentéricos), y los de riesgo menor A1, con afectación de ganglios linfáticos de hilio esplénico o portahepáticos. Con esta subclasificación se ha manejado a los pacientes en estadio 3A2 con modalidad de terapia combinada, y los pacientes con estadio 3A1, con radioterapia total nodal y quimioterapia sólo en caso de recaída obteniéndose buenos resultados.

ESTADIO IIIB :

El principal tratamiento es la quimioterapia, ya que la radioterapia sola no logra sobrevida prolongada. Algunos autores han reportado resultados buenos con modalidad combinada, iniciando con irradiación nodal total y posteriormente 6 ciclos de MOPP, otros lo hacen de manera alterna.

ESTADIO IV :

La quimioterapia con MOPP ha producido 65% de sobrevida libre de recaída en población adulta, aunque los resultados en niños no son tan buenos. Ha mostrado éxito la alternación con otros regímenes como ABVD con un índice de sobrevida mayor. Este último régimen, parece ser una quimioterapia útil y sencilla para usarse en los pacientes con resistencia primaria o recidiva precoz consecutiva al tratamiento con MOPP (21). Las remisiones obtenidas en esta ocasión, no son más prolongadas que las obtenidas con el primer régimen.

M) COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO:

Tanto la quimioterapia como la radioterapia sola producen complicaciones agudas y a largo plazo; con la terapia combinada, éstas se multiplican. Los efectos agudos adversos tanto de la quimioterapia como radioterapia son náuseas y vómitos, en ocasiones de difícil control. Los efectos adversos a mediano y largo plazo son más evidentes en los niños, y más aún los tratados en etapa pre y púberal.

El retraso en el crecimiento de los huesos en los campos radiados se presenta en los niños que reciben 3 500 rads o más, y principalmente en la etapa prepúberal resultando en tórax desproporcionado probablemente clavículas cortas. Las niñas además tendrán hipoplasia mamaria.

Otras complicaciones de la radioterapia, que pueden variar en severidad son las neumonitis por radiación, fibrosis pulmonar, pericarditis, disfunción tiroidea y gonadal. En los casos de neumonía por radiación, la sintomatología inicia a los tres meses posterior a haber concluido la terapia, y según la severidad ameritará o no tratamiento, en ocasiones sólo son medidas de sostén las indicadas. En el caso de la pericarditis, puede llegar a ser tan severa que ocasione tamponado; otra complicación a largo plazo a este nivel es la presencia de enfermedad coronaria arterial, con el consecuente infarto al miocardio.

Un 25% de los pacientes desarrollará hipotiroidismo químico, y un 3% presentará sintomatología clínica. Dentro de los 6 años posteriores a radioterapia de cuello es conveniente monitorizar el perfil tiroideo en todos estos pacientes e iniciar terapia substitutiva en todos los pacientes en quienes la única manifestación sea la elevación de TSH, ya que la estimulación de la glándula es conocida Ser carcinogénica (4).

La disfunción gonadal se puede deber tanto a la quimioterapia como a la radioterapia y en el hombre puede manifestarse como esterilidad.

En la mujer, además, puede existir retraso en la menarquía así como menopausia precoz. Esto va a estar relacionado con la exposición o no de las gónadas al tratamiento, o la edad del mismo (4).

Otro tipo de complicaciones serían las infecciosas, tan frecuentes en los

pacientes con Linfoma de Hodgkin por su padecimiento en sí, como por la terapia que le va a incrementar la inmunosupresión ya presente. Los procesos infecciosos son discretamente más comunes en los pacientes esplenectomizados siendo los patógenos frecuentes *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*, debiéndose considerar profilaxis con penicilina o inmunización contra neumococo en tales pacientes. Además de los gérmenes bacterianos comunes, con frecuencia estos pacientes se ven afectados por otros menos usuales; *Nocardia*, *Pneumocystis carinii*, *Cryptococcus*, *Toxoplasma*, *Aspergillus*, *Mucor*, *Listeria*, *Candida* y *H. Zoster* (1,4,9). Las segundas malignidades se observan con mayor frecuencia en los pacientes con Linfoma de Hodgkin y se relaciona directamente con lo severo del tratamiento. Las vistas con más frecuencia son la leucemia no linfocítica y el Linfoma no Hodgkin, cada una afectando 4 a 5% de los pacientes que han recibido terapia combinada. En algunos estudios la incidencia de leucemia no linfocítica ha sido de 9% a 12 años (21). En algunas otras series parece ser de 5% a 5 años y 10% a 10 años después de concluida la terapia. Mientras tal riesgo pudiera ser aceptable en los pacientes que por otra parte hubieran muerto sin tratamiento, no es aceptable en pacientes quienes pudieron haber sido tratados efectivamente con quimioterapia o radioterapia sola.

N) RECAIDAS:

Ya que las recaídas tienden a ocurrir con más frecuencia en los primeros 2 años después de concluir el tratamiento, el seguimiento de los pacientes consistente en examen físico y algunos estudios de laboratorio (Biometría hemática completa con VSG, Cu sérico, fosfatasa alcalina), así como Rx tórax será frecuente durante este tiempo, siendo recomendado cada 2 a 3 meses, posteriormente cada 4 a 6 meses y después del quinto año en forma anual.

La terapia salvadora posterior a la recaída no suele ser tan exitosa aunque no significa que obligadamente fracasará. La elección de las combinaciones de drogas es según las experiencias previas, pero si la recaída es

dentro de los primeros 12 meses después de haber concluido el régimen de MOPP, se debe intentar otro ya que se debe considerar como falla de éste.

O) PRONOSTICO: .

Se habían considerado anteriormente varios parámetros para establecer un pronóstico, aunque ahora se han modificado ya que se pensaba que era de suma importancia la presencia o no de sintomatología, edad, extensión anatómica de la enfermedad entre otros. Actualmente se considera que los hallazgos que van a establecer un pronóstico desfavorable será: Enfermedad en estadio IV particularmente con afección a médula ósea, la variedad depleción linfocitaria, y evidencia de invasión vascular en los cortes de tejido (4).

III. OBJETIVOS:

El Hospital Infantil del Estado de Sonora es uno de los pocos en el Noroeste del País con un servicio de oncología, en el cual los recursos humanos y materiales han mejorado notablemente en los últimos años.

En el presente trabajo, se revisará la incidencia de enfermedad de Hodgkin dentro de la población pediátrica del HIES desde su apertura en noviembre de 1977 hasta diciembre de 1987.

Así mismo, se analizan las características principales de los niños enfermos, los criterios, diagnóstico y terapéuticos utilizados así como el resultado de éstos. Con ésto, se pretende tener nuestra propia experiencia acerca de el Linfoma de Hodgkin en nuestro medio.

IV. PACIENTES Y METODOS:

En el periodo comprendido de noviembre de 1977 a diciembre de 1987 ingresaron al HIES 16 niños con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin.

De cada uno de los expedientes se tomaron los datos correspondientes a edad, sexo, cuadro clínico, exploración física; hallazgos de laboratorio en tre los que incluyeron biometría hemática, pruebas de función hepática, cobre sérico, fosfatasa alcalina. También se revisaron los estudios radiológicos como fueron tele de tórax, en dos pacientes urografía y en uno linfangiografía con venocavografía. Se reporta también el diagnóstico histopatológico, la estadificación de la enfermedad según la clasificación de Ann Arbor, los diversos esquemas de tratamiento y, por último, menciono remos los resultados de éstos reflejados en el estado actual y el índice de sobrevividas de los pacientes.

V. RESULTADOS:

El predominio del sexo masculino es franco con 13 pacientes; la edad fue similar a las reportadas en otras series,(14) ya que no hubo ningún niño menor de 5 años, el mayor fue de 14, siendo la incidencia mayor entre los 5 - 10 años (68.7%). Como antecedentes relevantes, en 3 pacientes había historia familiar de cáncer: Una tía con leucemia, otra con cáncer gástrico y en un paciente la mamá con cáncer de ovario.

En cuanto a la sintomatología, 15 pacientes (93.7%) refería crecimiento ganglionar en diversas partes del cuerpo y sólo 1 no la refería. El predominio de la adenomegalia fue cuello en 9 pacientes (56%), posteriormente predominio supraclavicular, axilar e inguinal con distribución similar. Dolor local sólo se refiere en un paciente. Síntomas generales como astenia, adinamia y anorexia en 3, sudoración nocturna en 2, hipertermia en 7 y pérdida de peso en uno, en total nueve pacientes fueron subclasificados en base a esto, como B. A la exploración física el hallazgo principal fue crecimiento ganglionar en los 16 pacientes, de los cuales 11 fueron en cuello (68.7%), 2 supraclaviculares, uno retroauricular uno submaxilar y 1 en región inguinal. La hepatomegalia estuvo presente sólo en 3 pacientes.

En cuanto a la biometría hemática, hemoglobina inferior a 10 sólo estuvo presente en un paciente, 10 tuvieron Hb entre 12 y 14, y 5 pacientes entre 10 - 12. Leucocitos normales en 12 pacientes (75%), 3 presentaron leucopenia inferior a 5, sólo en un paciente se reporto leucocitos superior a 15 mil. Los eosinófilos estuvieron elevados en 5 pacientes (31.2%). Las pruebas de función hepática realizadas fueron TGO y TGP, que estuvieron normales en 11 pacientes, en 1 hubo discreta elevación de TGO, en otro de TGP. En 3 pacientes no se reportaron. Las bilirrubinas estuvieron normales en los 11 pacientes en los que se realizaron, en 5 no se reportaron. EL cobre sérico se determinó en 6, 5 de los cuales se reportó elevada. Las fosfatasa alcalina reportada normal en 9 de los 10 en los que se determinó, y la VSG estuvo elevada en 3 de las 12 reportadas.

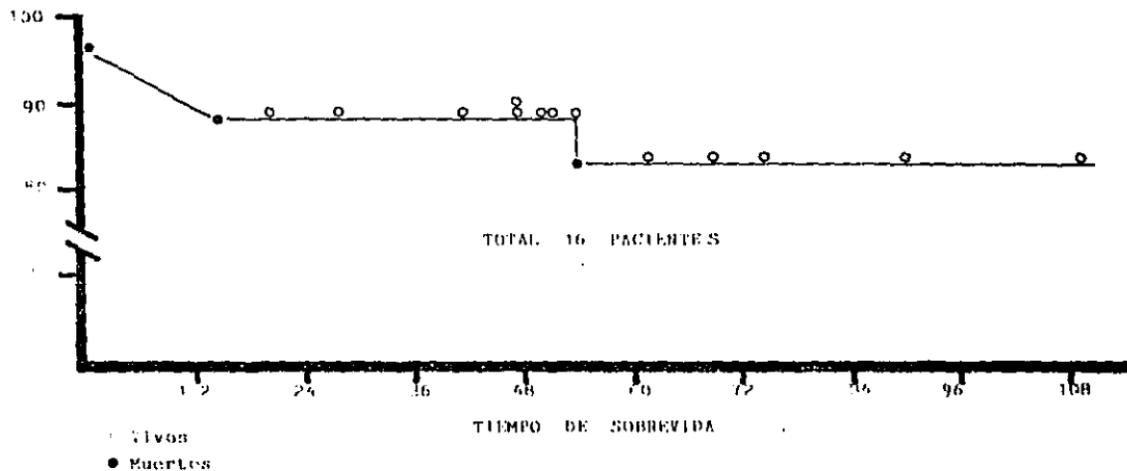
Las placas simples de tórax fueron normal en 6 pacientes, en 3 se encontró ensanchamiento mediastinal, en 2 pacientes no se reportó este estudio. A un paciente se le realizó linfangiografía, venocavografía y urografía encontrándose en la primera, ganglios inguinales grandes, de aspecto cotonoso y llenado irregular. En la urografía se aprecia desplazamiento de ureter derecho y vejiga hacia la izquierda (El paciente presentaba tumoración en fondo pélvico derecho de 8 cm) y en la venocavografía desplazamiento de cava hacia la izquierda; sólo a un paciente más se le realizó urografía y radiografías de huesos largos, que estuvieron normales. A 14 pacientes se les realizó laparatomía con fines de estadificación, en la que se llevó a cabo esplenectomía, biopsia hepática, de cresta ilíaca y de ganglios. El bazo estuvo afectado en 5 de los 14 pacientes (35.7%) y ninguno presentaba esplenomegalia. La biopsia hepática fue positiva en la biopsia hepática fué positiva en 3 (21%), 2 de los cuales no tenían afección del Linfoma de Hodgkin de bazo; en 5 pacientes hubo afección a ganglios (35.7%), 2 de los cuales fueron los esplénicos, 3 los mesentéricos. La cresta iliaca sólo se reportó positiva en un paciente. A todos los pacientes se les realizó biopsia del crecimiento ganglionar sospechoso. La variedad histológica más frecuente fue el tipo esclerosis nodular, presente en 9 pacientes (36.2%), seguido por el de celularidad mixta encontrado en 5 pacientes (31.2%), y en dos pacientes fue de predominio linfocítico (12.5%). No hubo ningún caso de la variedad depleción linfocitaria. De los 16 pacientes, 4 (25%) correspondieron al estadio I, 4 (25%) estadio II, 5 (31.2%) a estadio III y 3 pacientes (18.7%) a estadio IV, correspondiendo 9 (56.2%) dentro de la subclasificación por sintomatología a "B", y 7 pacientes (43.7%) a "A".

15 pacientes fueron tratados en el servicio, ya que uno se dio de alta voluntaria posterior a la biopsia de ganglio. 7 pacientes, (46.6%) recibieron quimioterapia únicamente y 8 (53.3%) recibieron la modalidad combinada de quimioterapia con radioterapia. El esquema de MOPP fue utilizado en los 15 pacientes, en 14 de los cuales recibieron 6 ciclos o más (hubo un paciente con 10 ciclos, otro con 8 y un último con 7). A dos pacien

tes se añadió clorambucil al manejo y a otros 2 el esquema de COPPA. La radioterapia utilizada fue en manto en 3 pacientes, a uno de los cuales se añade irradiación en "Y" invertida, los 4 pacientes restantes recibieron irradiación a mediastino y a cuello de la zona afectada; actualmente 12 pacientes (75%) se encuentran vivos y sin evidencia de enfermedad, tres pacientes (18.7%) han fallecido y un paciente no continuó su seguimiento. De las 3 defunciones una fue de estadio IIIB, otra IIIA y una de IIA. La paciente de estadio IIA presentó recaída a sitio primario (Supraclavicular y mediastino) posterior a los 6 ciclos de MOPP y radioterapia; abandonó el tratamiento y falleció con actividad de linfoma. El paciente con estadio IIIA presentó hipoplasia medular posterior a la remisión de la enfermedad, falleció en otro hospital y se llegó a sospechar una segunda neoplasia (Probable leucemia), 4 años después de haberse establecido el tratamiento. El tercer paciente, en estadio IIIB, falleció posterior a concluir 6 ciclos de MOPP, presentado después de recuperarse de varicela, plaquetopenia severa y alteraciones neurológicas que hizo sospechar la presencia de hemorragia intracraneana como causa de la muerte. Se encontraba en remisión clínica y por laboratorio Cu sérico normal. Dentro de los procesos infecciosos que frecuentemente han complicado la evolución se encontró varicela en 5 pacientes, herpes zoster en 5 pacientes. Infecciones respiratorias de importancia (neumonía, bronconeumonía, laringotraqueobronquitis) en 5 pacientes; De los 12 pacientes que aún están vivos, los de mayor tiempo sin evidencia de enfermedad son 2 con 5 años, y uno con 7 años, el de menor es uno con 3 meses posterior a establecido el diagnóstico. (figura 1)

FIGURA 1

LINFOMA DE HODGKIN
SOBREVIDA



VI. CONCLUSIONES:

Es pequeño el número de casos estudiados, dada la corta experiencia (por lo j6vene de la Instituci6n) del HIES.

Como era de esperarse, respecto al c6ncer en general y el Linfoma de Hodgkin en especial, el predominio del sexo masculino fue muy clara.

La edad de los pacientes fue la esperada ya que en otros estudios es muy raro encontrar en Linfoma de Hodgkin en ni6os menores de 5 a6os y en los casos cl6nicos revisados no hubo ning6n ni6o menor de 5 a6os; increment6ndose la incidencia conforme avanza la edad en la ni6ez, estando el mayor n6mero de pacientes comprendido entre los 5 - 10 a6os (11 de los 16 pacientes).

El cuadro cl6nico tanto al inicio como al ingreso al hospital fue el de un crecimiento ganglionar en el 93.7% siendo 6sta la principal sintomatolog6a seg6n lo ya establecido en estudios previos (1,4,9) y lo encontrado en estos pacientes. Se ha dicho que el crecimiento ganglionar es indoloro, y como se vio en este caso, s6lo se refiere dolor en un paciente. Tambi6n se vio predominio cervical respecto a la localizaci6n de la adenomegalia, siendo rara la localizaci6n p6lvica. Ya se ha dicho que sudoraci6n y prurito en los ni6os es muy rara, en este caso no se report6 en ning6n paciente. En cuanto los hallazgos de laboratorio, se encontraron algunas discrepancias con lo ya sabido de esta enfermedad, como es la presencia de anemia, esperada en casi todos los pacientes con Linfoma de Hodgkin y de la que mucho se ha estudiado para esclarecer las causas. De los 16 pacientes, s6lo tuvo anemia uno.

Las alteraciones de la f6rmula blanca no est6n presentes con tanta frecuencia, aunque se reporta que puede existir una reacci6n leucemoides (4) que no existi6 en ninguno de los pacientes. Se ha dicho que puede existir eosinofilia no explicada, y m6s frecuente en quienes presentan prurito (4,9), en esta ocasi6n, se present6 eosinofilia en 5 pacientes, que no se relacion6 con el prurito, tampoco se pudo establecer la causa de 6sta ya que no se realizaron otros estudios. Actualmente la elevaci6n de la enzi

ma fosfatasa alcalina se relaciona con el estadio y actividad de la enfermedad (11,22) y la mayoría se observa de origen hepático, estableciéndose así una relación de la elevación de ésta, con la afección hepática.

En este caso, la elevación de la fosfatasa alcalina de el único paciente, no fue en el que se encontró afección hepática a la biopsia, pero pudiera estar indicando la afección posterior de éste órgano. La relativamente alta frecuencia de la elevación del cobre sérico muestra una vez más la importancia de la medición de este parámetro para mostrar la actividad de la enfermedad, ya que en estos pacientes se encontró elevación en 5 de los 6 en los que se determinó.

Este parámetro se ha considerado importante para establecer actividad o recaídas, al igual que la velocidad de sedimentación globular, (4,9,10) aunque pueden ser otras las causas de su elevación, entre ellas la radioterapia. En estos casos estudiados fueron pocos los que mostraron una VSG elevada (3 pacientes). Respecto a los estudios radiológicos con los que se cuenta en estos pacientes los más relevantes fueron la rx simple de tórax. Aunque no existen imágenes patognomónicas, es considerado que cuando la enfermedad de Hodgkin afecta los ganglios mediastinales se producirá un crecimiento de la silueta mediastinal ya sea uni o bilateral casi siempre localizadas en mediastino anterior, dato que se encontró en el presente estudio donde los 8 pacientes con ensanchamiento mediastinal, fue anterior y medio. Debemos tener presente este sencillo estudio como rutinario en el paciente en el que se sospeche malignidad ante un crecimiento ganglionar. Respecto a la linfagiografía, existen controversias en cuanto a su uso rutinario en estos pacientes, además de que su realización e interpretación debe ser por personal altamente especializado ya que puede ser alto el índice de falsas positivas, probablemente por esta razón, sólo se llevó a cabo en un paciente reportándose como positiva (el paciente tenía tumoración pélvica derecha). En este mismo paciente fueron obvias las alteraciones en la urografía dada la localización de la afección primaria.

Otro aspecto controvertido es la realización rutinaria de laparotomía con

fines de estadificación, algunos considerando que se puede llevar a cabo la estadificación clínica. En estos casos fueron los resultados contradictorios ya que la afección de bazo en los 5 pacientes en los que ninguno presentaba esplenomegalia nos muestra la importancia de este procedimiento quirúrgico. También vemos que la afección hepática estuvo presente en 3 pacientes, 2 de los cuales no presentaban involucración de bazo, situación poco frecuente vista (14,15).

Por lo que respecta a esplenectomía relacionado con septicemia, en este estudio no hubo esta complicación, por lo que con la pequeña experiencia del hospital, se considera de utilidad con fines de estadificación la realización de laparotomía con esplenectomía y las tomas de biopsia ya mencionada. Otro aspecto controvertido es el predominio histológico en los diferentes grupos de estudio. En el caso de nuestro país, se considera que el tipo celularidad mixta se ha visto como de mayor incidencia. Estos estudios han sido reportados en el centro del país (14). En datos internacionales, Correa y O'Connor observaron que la incidencia de Linfoma de Hodgkin en niños y adultos jóvenes tiene una relación inversa, que varía con las condiciones económicas regionales. Ellos consideran que los países bien desarrollados tienen una incidencia mayor de Linfoma de Hodgkin en adultos jóvenes, con el subtipo esclerosis nodular, mientras que en las regiones pobres, la presencia de Linfoma de Hodgkin aumenta en la niñez, siendo el subtipo que predomina el de celularidad mixta (8). En éste estudio, contrario a los otros del resto del país, se vio un predominio del tipo esclerosis nodular seguido por el de celularidad mixta. Se plantean algunas interrogantes respecto a ésto, pudiendo ser motivo de otros estudios.

Se puede considerar como exitoso el esquema de tratamiento utilizado. Cabe mencionar, que los pacientes aquí descritos recibieron diversos esquemas de tratamiento sin que existieran protocolos establecidos para un estadio o paciente dado, y los pacientes que recibieron quimioterapia-radioterapia combinada no tienen características especiales para su agrupación. El esquema de MOPP demostró su efectividad ya que se utilizó en los 15

pacientes manejados en el HIES presentando unicamente 2 recaídas, una de las cuales falleció con actividad tumoral, la otra, actualmente sin evidencia de enfermedad y en tratamiento. No se especificó el porqué de las variaciones en el número de ciclos de MOPP, y el de añadir clorambucil y COPPA a otros pacientes. Las apreciaciones generales en cuanto a resultado de tratamiento son que este ha sido exitoso, pero cabe mencionar que es un grupo pequeño, que no hubo ningún paciente con el subtipo depleción linfocitaria considerado como de la variedad menos favorable, y fueron pocos los pacientes con estadio avanzado de la enfermedad, hechos que deben ser valorados respecto al éxito de la terapéutica empleada.

Respecto a las complicaciones de la quimioterapia y/o radioterapia, se presentaron algunos problemas infecciosos esperados ya que pueden ser debidos tanto a la inmunosupresión ocasionada por el tratamiento, como al posible problema inmunológico de fondo con el que pueden cursar los pacientes. Ninguno de los episodios infecciosos fueron mortales. Es notorio la presencia de varicela y H. Zoster en los pacientes de éste grupo, y con frecuencia reportada en otros estudios.

En cuanto a las secuelas tardías, se describieron 2 pacientes con hipoplasia medular, uno de los cuales falleció con diagnóstico de probable leucemia, el otro paciente está vivo y asintomático.

También se ha observado en 5 de los 8 pacientes que recibieron radioterapia a mediastino: Atrofia de piel y músculo en regiones pectorales y acortamiento de clavícula.

En realidad es aún muy corto el periodo de seguimiento de algunos pacientes como para asegurar que estén libres de complicaciones tardías debidas al tratamiento, ya que es bien sabido que el riesgo a segundas leucemias (de éstas la mielocítica aguda) es mayor con el régimen combinado y aumentando la incidencia de éstas al transcurrir los años.

VII. COMENTARIO:

Las enfermedades malignas son justificadamente una causa frecuente de preocupación para padres y médicos.

El pediatra general tiene una participación decisiva en el cuidado del niño con cáncer y al inicio, suele ser este especialista quien hace el diagnóstico y refiere al niño a un centro especializado para un mejor y completo estudio, así como para su tratamiento.

Este trabajo ofrece las bases para estudios futuros del Linfoma de Hodgkin; además aporta información existente para establecer el diagnóstico temprano de dicha enfermedad.

El aforismo de Maquiavelo, puede ser aplicado al cáncer: "En su principio, la enfermedad es fácil de curar pero difícil de detectar, más tarde llega a ser fácil de detectar pero difícil de curar", por lo que es importante que el pediatra posea los conocimientos de las primeras manifestaciones del Linfoma de Hodgkin, así como de otras malignidades frecuentes en la niñez.

Una detección temprana de dicha enfermedad será decisiva sobre la esperanza de vida, así como su calidad.

BIBLIOGRAFIA

1. Gilchrist GS, Evans RG: Avances en Linfoma de Hodgkin. Clin Pediatr 1985; 3: 753-766
2. Behrman RE, Vaughan VC, Nelson WE: Neoplasias y lesiones paraneoplásicas. Tratado de Pediatría 1986; 2: 1303-1317
3. Goldman JM, Aisenberg AC: Incidence of antibody to EB virus, herpes simplex, and cytomegalovirus in Hodgkin's disease. Cáncer 1970; 26: 327-331
4. Sutow W, Fernbach DJ, Vietti TJ: Hodgkin's disease. Clin pediatr oncol 1984; 13: 297-327
5. Kaplan H: Hodgkin's disease: biology, treatment, prognosis. Blood 1981; 57: 813-821
6. Aisenberg AC, Limngood RM, Lew RA: El aspecto cambiante de la enfermedad de Hodgkin. Am J Med 1979; 67: 921-928
7. Rosenberg GA: Linfoma de Hodgkin. Tratado de medicina interna Cecil-Loeb 1983; 2: 1792-1798
8. Gleaser SL: Regional Variation in Hodgkin's disease incidence by histologic subtype in the U.S. Cáncer 1987; 60: 2841-2847
9. Isselbacher KJ, Adams RD, Braunwald E y col: Linfoma de Hodgkin. Principles of Internal Medicine 1983; 1633-1646
10. Hrgovic M, Tessmer CF, Muekler TM, Mosier B, Taylor GH: Serum copper levels in lymphoma and leukemia. Cáncer 1968; 21: 743-755
11. Aisenberg AC, Kaplan MM, Rieder SV, Goldman JM: Serum alkaline phosphatase at the onset of Hodgkin's disease. Cáncer 1970; 26: 318-326
12. Bohrove AM, Onder O, Myers FL y col: Coexistence of a primary immunodeficiency disorder and Hodgkin's disease. Cáncer 1981; 48: 2620-2629
13. Liberati AM, Ballatori E, Fizzotti M y col: Immunologic profile in patients with Hodgkin's disease in complete remission. Cáncer 1987; 59: 1906-1913
14. Silva-Sosa M, Aparia GE, Sedas MT, López GM, Bessudo LM: Laparotomía y esplenectomía en la evaluación de los nidos con linfoma de Hodgkin. Bol Med Hosp Infant Mex 1975; 32: 815-826
15. Webb DJ, Ubogy G, Silver RT: Importance of bone marrow biopsy in the clinical staging of Hodgkin's disease. Cáncer 1970; 26: 313-317
16. Glatstein E, Guernsey JM, Rosenberg SA, Kaplan HS: The value of laparotomy and splenectomy in the staging of Hodgkin's disease. Cáncer 1969; 24: 759-718
17. Lyding JM, Tseng A, Newman A, Collins S, Shea W: Intramedullary spinal cord metastasis in Hodgkin's disease. Cáncer 1987; 62: 1761-1764
18. Behrendt H, Van Bunnigen BN, Van Leeuwen EF: Treatment of Hodgkin's disease in children with or without radiotherapy. Cáncer 1987; 59: 1870-1873
19. Young RC, de Vita VT, Johnson RE: Hodgkin's disease in childhood. Blood 1973; 42: 163-174

20. Willert CG, Linggood RM, Meyer J y cols: Results of treatment of stage IA y IIA Hodgkin's disease. Cáncer 1987; 59: 1197-1111
21. Santoro A, Bonadonna G: Supervivencia prolongada sin la enfermedad en pacientes con enfermedad de Hodgkin resistente al régimen MOPP después del tratamiento con doxorubicina, bleomicina, vincristina y descarbazina (ABVD). Cancer Chemother Pharmacol 1979; 2: 191-193
22. Jaffe N, Dip Paed MB, Bishop VM: The serum iron level, hematocrit, sedimentation rate, and leukocyte alkaline phosphatase level in pediatric patients with Hodgkin's disease. Cáncer 1970; 26: 332-337
23. Willert CG, Linggood RM, Meyer J y cols: Results of treatment of stage 3A Hodgkin's disease. Cáncer 1987; 59: 27-30