

11218

3
24

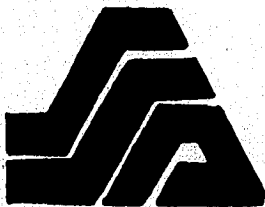


**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO



OBSERVACION Y SEGUIMIENTO DE
PACIENTES CON ENFERMEDAD DE
HODGKIN. ESTUDIO REALIZADO EN EL
HOSPITAL REGIONAL DE ZONA No. 46
DEL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO
SOCIAL EN GUADALAJARA, JALISCO.



T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGIA
P R E S E N T A:
DRA. MARIA ISABEL HERNANDEZ LUGO
GUADALAJARA, JALISCO. 1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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 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.

A quien corresponda:

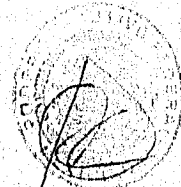
Por medio de la presente se hace de su conocimiento la aprobación (visto bueno) de este trabajo, que presenta como tesis la alumna : MARIA ISABEL HERNANDEZ LUGO, quién cursó la Especialidad en Hematología con sede en el Hospital General de México de la Secretaría de Salubridad y Asistencia en esta ciudad.

SECRETARÍA DE SALUBRIDAD Y ASISTENCIA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
ASISTENCIA ESPECIALIZADA

ATENTAMENTE.

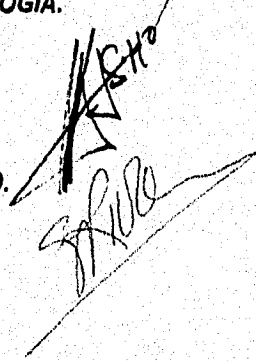
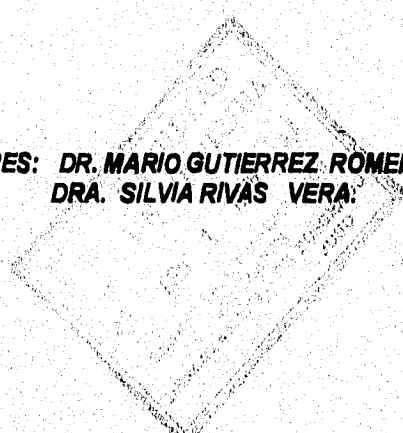


**DR. ROMEO GONZALEZ CONSTANDE.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIDAD EN HEMATOLOGIA.**



DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

**ASESORES: DR. MARIO GUTIERREZ ROMERO.
DRA. SILVIA RIVÁS VERA.**



**OBSERVACION Y SEGUIMIENTO DE PACIENTES
CON ENFERMEDAD DE HODGKIN.**

A MIS PADRES E HIJOS:

Baldomero, Carmen y Felipe, Axel .

Por su cariño y apoyo incondicional.

A MIS HERMANOS :

Bertha , Carmela , Luis, Margarita, Rosi y Anita.

Con cariño.

GRACIAS A:

Mis Maestros:

Por conducir mi camino.

A los Doctores:

*Francisco Figueroa Sandoval.
David Merino y Vázquez Mellado.
Hector Galván Angeles.*

*Por su colaboración en la atención a nuestros
pacientes.*

Ing. Mario Alberto Limón Moreno.

Por su apoyo en la edición de este trabajo.

A LOS PACIENTES CON ENTREGA, ESFUERZO Y CARIÑO

I N D I C E

	Pag
INTRODUCCION.....	01
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	25
OBJETIVO GENERAL.....	25
METODOLOGIA.....	26
RESULTADOS Y DISCUSION.....	30
CONCLUSIONES.....	37
RESUMEN.....	38
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	39
ANEXOS	41

OBSERVACION Y SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE HODGKIN. INTRODUCCION.

La enfermedad de Hodgkin es una neoplasia linforreticular, que en la actualidad se considera como una entidad clínico patológica bien definida, diferente al resto de los linfomas. Identificada por la presencia de las células de Reed Sternberg (RS), y aunque se han descrito células parecidas en otros procesos, la presencia de éstas y sus equivalentes mononucleares rodeados de elementos reactivos morfológicamente benignos, le dan su definición.

Thomas Hodgkin del Hospital Guy en Londres reconoció la enfermedad por primera vez en 1832 como < la mórbida apariencia de las glándulas absorbentes y del bazo > en las autopsias de siete casos, tres de los cuales correspondieron a la enfermedad como se evaluó 97 años después, al revisar las muestras patológicas del museo del hospital. En 1865 Wilkis publica 15 casos de características clínicas similares e incluye los del Dr. Hodgkin, denominando a la entidad con el nombre de **Enfermedad de Hodgkin (EH)** en honor al Doctor (1).

Sternberg en 1898 y la Dra Reed en 1902 realizaron la primera descripción histológica. De ellos tomaron el nombre las características células gigantes bi o multinucleadas que le dan su definición histológica a la enfermedad. Sin embargo fue hasta 1937 cuando Rosenthal y Jackson proponen la división de la enfermedad en tres tipos anatomoclínicos con patrones histológicos distintos: paraganuloma, granuloma y sarcoma, clasificación que fue reformulada por Jackson y Parker en 1944.. El mérito de esta clasificación consistió que no sólo fue la primera sino señaló una clara correlación entre la imagen histológica y el comportamiento clínico. En 1964 Lukes y Butler proponen la clasificación histológica que posteriormente en 1966 fue modificada en la conferencia de la ciudad de Rye (estado de Nueva York EE.UU.) vigente en la actualidad, y que reconoce cuatro variedades histológicas: **Predominio linfocítico (PL)**, **Esclerosis nodular (EN)**, **Celularidad Mixta (CM)**, **Depleción linfoide (DL)**.

Es conveniente hacer notar que en el curso de la identificación de la enfermedad han ocurrido otros eventos importantes que valen la pena describir.

En 1950 Peters propone que en el estudio del paciente con enfermedad de Hodgkin debe considerarse la sistematización de la estadificación, para evaluar la extensión anatómica de la enfermedad con fines pronósticos, culminando esta propuesta en 1971 en la Conferencia de Ann Arbor (Michigan).

La terapéutica en la enfermedad de Hodgkin ha mostrado enormes avances, desde la descripción de Pusey y Senn de respuesta a la aplicación de Rayos X en 1902, hasta la aplicación de radioterapia (cGy) con megavoltajes mayores de 4000 cGy , obteniéndose respuestas satisfactorias en su control (2).

Los agentes alquilantes desarrollados a partir de la observación de los efectos antineoplásicos y mielosupresores del gas mostaza, durante la segunda guerra mundial por Jacobson et. al. y Goodman, hicieron posible el tratamiento de la enfermedad junto con la síntesis de los glucocorticoides y de los alcaloides de la vinca, así como la procarbazona. De vita en 1970 aplica el llamado esquema MOPP(mostaza nitrogenada, vincristina, prednisona y procarbazona) en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin como el primer tratamiento combinado efectivo de quimioterapia con resultados alentadores (3).

La **ETIOLOGIA** de la **EH** no se conoce aún, pero hay varios hallazgos que valen la pena comentar: Se han asociado a la carcinogénesis factores de tipo ambiental , de susceptibilidad genética o de la combinación de agresión celular a través de agentes químicos, físicos, biológicos o genéticos. Así la carcinogénesis estaría iniciada en tres etapas; Iniciación resultado de una alteración genética irreversible, producto de una o más mutaciones simples, translocaciones, o pequeñas deleciones del ácido desoxirribonucleico (ADN) .

La segunda etapa sería, la de promoción, en donde no hay alteraciones del ADN pero sí en la expresión del genoma, mediante la interacción promotor-receptor, finalmente la etapa irreversible de progresión caracterizada por inestabilidad del cariotipo y crecimiento neoplásico. El punto crítico durante la carcinogénesis incluye los proto-oncogenes, oncogenes celulares y genes supresores de tumores, alteraciones en ambos alelos que se expresarán en el estado de progresión. Sin embargo a pesar del avance de este tipo de conocimientos, las características de las alteraciones moleculares que definen las neoplasias no han sido determinadas todavía (4),(5),(6).

Hay datos que apoyan que la enfermedad de Hodgkin es una neoplasia: como son, la presencia de células de RS y su contraparte de células mononucleares las llamadas células de Hodgkin, rodeadas de linfocitos reactivos, en las cuales se han encontrado aneuploidía con origen clonal, reordenamientos clonales de los genes que codifican para las inmunoglobulinas (con producción sólo de la cadena pesada u otros sólo de la cadena ligera) también de los genes que codifican los receptores de las células T sugiriendo origen clonal.

Además se han encontrado alteraciones citogenéticas en la población celular que constituye el tejido de la enfermedad de Hodgkin, habiendo una mezcla de células con cariotipo normal y anormal. Las alteraciones cromosómicas más frecuentes son: hipotetraploidía tanto en las células de Hodgkin como en las de RS. Cromatina adicional en el Cr 14q+. Rupturas cromosómicas en Cr 11q23, 14q32, 6q11, 8q22 en un 30% de los pacientes (2).

En cuanto a factores de riesgo familiar se han descrito una susceptibilidad incrementada de dos a tres veces mayor, que con respecto a la población general a padecer EH en los familiares próximos a pacientes, siendo poco frecuente más de un caso por familia.

Relacionado con este punto de vista Amiel (1967) , estudio los fenotipos leucocíticos de 41 pacientes con EH, encontrando una incidencia del antígeno HLA C-4 superior a la observada en controles normales. Se han asociado otros alotipos como B5, HLA A-1, HLA A-5, HLA A-8 (1).

Otros factores han sido considerados por diversos autores como es el origen infeccioso que causaría en el huésped una reacción granulomatosa. Al respecto, la **relación etiopatogénica** entre el virus de Epstein- Barr en la EH ha sido sustentada por el hallazgo del ADN viral en el núcleo de las células de RS por métodos de hibridación in situ y reacción en cadena de la polimerasa. Se conoce desde hace varios años por estudios del virus, que diferentes proteínas nucleares EBNA que dan lugar a células B inmortales conocidas como linfoblastoides, activan la transcripción de genes virales , mediadas por proteínas fijadoras del ADN celular . Otros genes virales asociados es el EBER, que al ser muy abundantes (hasta 107 copias por célula) han permitido utilizarlos como marcadores de infección latente. . Se han encontrado en todas las células de RS asociadas a virus de Epstein- Barr junto con LMP 1 (7).

También se ha asociado a un mecanismo inmune, similar al que se presenta en la enfermedad de injerto contra huésped. El cuadro patológico polimorfo no es muy diferente al observado en la enfermedad de injerto contra huésped , así el proceso podría representar una reacción de los linfocitos T normales contra células antigénicamente extrañas, ya sean células neoplásicas u otra población linfocitaria cuyo patrón antigénico fue modificado por una infección viral, dando origen a lo que se ha llamado una < guerra civil > entre linfocitos. Esto explicaría la depleción de subpoblaciones T y de linfopenia (por desgaste) que se observa en fases tardías de la enfermedad (7)

En la EH se han observado diversas modificaciones alrededor de la respuesta inmune, pero como se menciona en la Enciclopedia Iberoamericana de Hematología capítulo XXIV (8), son tres los aspectos relevantes, donde se observan alteraciones inmunológicas: 1) Inmunidad celular disminuida. 2) Linfocitopenia. 3) Respuestas deficientes de los linfocitos T de sangre periférica in vitro.

Con respecto al primer punto, la Dra Reed describió en 1902 la falta de respuesta a la tuberculina en pacientes con la enfermedad. También hay falta de respuesta a la sensibilización con dinitroclorobenceno (DNCB), disminución en el rechazo de aloinjertos de piel e incremento en la susceptibilidad a infecciones oportunistas inusuales como al herpes zoster, toxoplasmosis, varicela, hongos etc.

Sin embargo la respuesta humoral de producción de anticuerpos en términos generales no se ve afectada en pacientes al inicio de la enfermedad y antes del tratamiento (Ainsberg 1966) (1).

2) La linfocitopenia es bien conocida en el curso de la enfermedad, se encuentra disminución gradual porcentual, de mayor relevancia en los casos tardíos a niveles de 7.6% a 3.4%.

3) Estudios in vitro con linfocitos provenientes de enfermos, han mostrado que los linfocitos T presentan disminución constante en la síntesis de ADN y de proteínas inducida por mitógenos. Se han encontrado defectos intrínsecos a la célula T, alteración en la interacción de los linfocitos T con otras células mediada por interleucinas y un mecanismo que recientemente ha empezado a considerarse de importancia como es la distribución anormal de los linfocitos lo que explicaría la disminución de linfocitos circulantes (Ecotaxopatía) ya que la relación entre los linfocitos en el compartimiento sanguíneo y linfoide puede contribuir a la linfocitopenia y a las posteriores anomalías de las funciones inmunológicas de la EH (8).

Con respecto a la Histopatología es indispensable la presencia de las células de RS para establecer el diagnóstico, aunque no son específicas de la enfermedad.

A diferencia de cualquiera otra neoplasia el cuadro histológico es pleomórfico, ya que se observan linfocitos, eosinófilos, histiocitos cuya densidad guarda relación con el pronóstico(el infiltrado reactivo es menos evidente en las variedades histológicas de peor pronóstico), constituyendo solo del 1 al 2% la presencia de las células de RS .

La célula de Reed Sternberg es grande, mide de 20 a 50 micras de diámetro , es de abundante citoplasma basófilo con dos o más núcleos grandes. que pueden ser ovoides o multilobulados, siendo frecuente la imagen de dos núcleos <en espejo>. La membrana nuclear es gruesa y se tiñe intensamente, la cromatina es fina, dispuesta en finas dendritas las cuales en ocasiones no se ven. Lo más aparente de la célula son los nucléolos (ojo de búho) centrales y de gran tamaño, con afinidad a colorantes ácidos.(ver fig. 1 y 2). Esta es la descripción de la célula que sin embargo no es común encontrarla con estos rasgos, sino elementos celulares grandes basófilos densamente teñidos con varios núcleos multilobulados que contienen uno o varios nucleólos . Esta célula le llaman los patólogos células< momificadas> y al microscopio tiene un valor similar al de la célula de RS. clásica. También se encuentra como elemento relevante la célula de Hodgkin que se definió como una célula de RS anormal, sin embargo la describen, como mononuclear sin engrosamiento de la membrana nuclear, ausencia de lobulación en el núcleo y menor tamaño del nucléolo que puede no presentar acidofilia. Hoy se acepta que la célula de Hodgkin debe distinguirse del inmunoblasto y de la célula reticular hiperplásica, que pueden observarse en una gran variedad de afecciones ganglionares y hasta en algunos ganglios linfáticos normales. Su presencia debe hacer sospechar al patólogo , la posibilidad de EH. ya que algunos autores insisten que son las antecesoras de las células de RS (9).

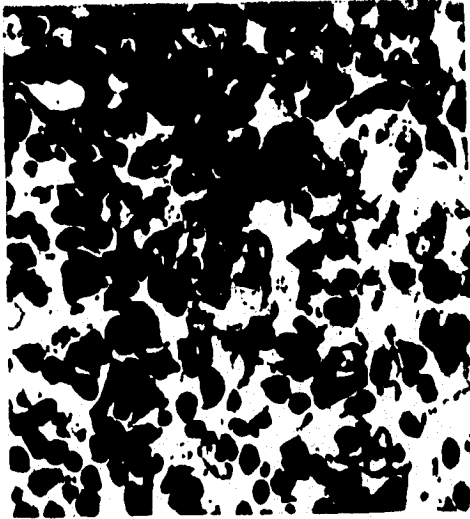


Figura 1

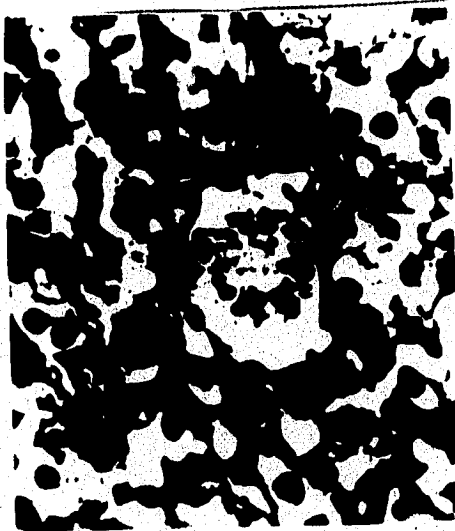


Figura 2

Ante estos hechos es conveniente preguntar ¿ cuál es el origen de las células de Reed Sternberg?.

De acuerdo con la información actual no es claro su origen, no conociéndose con certeza, si proviene de algún elemento en particular , pero los datos actuales parecen indicar un origen no común.

En las células de Reed Sternberg se encuentran en todos los subtipos histológicos antígenos que se expresan en linfocitos activados y en reposo. Estos incluyen CD 30 (Ki-1,Hefi-1), CD 25 (receptor de la interleucina 2, HLA-DR y CD71 (receptor de la transferrina). No obstante el inmunofenotipo de las células de RS varía con el subtipo histológico de la EH. Las variedades de esclerosis nodular, celularidad mixta y depleción linfoide tienen positivo el CD 15 pero son negativos al CD 45 antígeno común leucocitario . La variedad nodular predominio linfocítico es claramente de origen B. En los otros subtipos , se pueden expresar en las células de RS marcadores de células T (CD 2, CD3 o CD4), marcadores de células B (CD 19,CD20 o CD22). Pueden existir rearrreglos de los genes de las inmunoglobulinas y o del receptor de la célula T. En las subvariedades excluyendo el predominio linfocítico la presencia de marcadores T, hace suponer que estas variedades de enfermedad de Hodgkin pudieran corresponder a transformación de linfocitos T, tanto los adyacentes como las mismas células de RS .Se ha reconocido al CD 30 como un marcador específico, reconocido por el anticuerpo monoclonal Ki-1, proveniente de una línea celular de cultivo la L428. de la célula de RS. También se ha usado para determinar la presencia de la forma soluble de CD30 el cual está presente en el suero de pacientes con EH y los niveles reflejan actividad tumoral (10),(7).

Otras células han sido identificadas en las muestras anatomopatológicas de los pacientes con EH : la célula lacunar vista en la esclerosis nodular, se trata de una célula grande con citoplasma acidófilo el cual parece descansar en el centro de un espacio claro, lo que la hace muy visible a escaso aumento. Posee un núcleo multilobulado con

membrana nuclear fina y nucleólos poco visibles y no es raro que aparezcan en grupos numerosos.

La célula L/H se observa en la variedad de predominio linfocítico de la EH la denominación L/H proviene de la presencia de linfocitos -histiocitos de esta variedad., caracterizada por un elemento celular poliploide, grande con núcleo doblado y complejo con membrana nuclear fina y sin nucleólos prominentes, con citoplasma variable, el aspecto del núcleo ha sido descrito como, < palomita de maíz>. Tanto las células lacunares como las L/H, se consideran células no neoplásicas, sino más bien células reticulares reactivas.

Otros componentes celulares en los cortes o improntas histológicas, son : linfocitos, los cuales son maduros y de aspecto normal de presencia constante , excepto en la variedad DL. Su presencia le da a la enfermedad buen pronóstico, sobre todo en la variedad PL lo cual se ha considerado por algunos autores como proceso no maligno y que debería separarse de las otras variedades verdaderamente malignas.

Histiocitos: son muy variables, pero se caracterizan por núcleo grande y vesicular con cromatina y nucleólo visible, citoplasma eosinofílico abundante de localización centrofolicular y sinusoidal. También se conocen como células reticulares.

Eosinófilos aparecen en la variedad celularidad mixta, teniendo una infiltración difusa o local. Nunca aparecen en la variedad predominio linfocítico.

Células plasmáticas pueden observarse en los tipos CM y EN, aunque no son muy abundantes.

Otras células: los histiocitos pueden tomar formas de células epiteloideas, formar láminas extensas o bien formar granulomas definidos, en estos casos puede haber formación de células gigantes tipo Langhans. Otras células que no se presentan en las variedades histológicas de la EH, son las células linfoides transicionales y los inmunoblastos que en presencia

de abundantes células plasmáticas deben hacer sospechar un proceso reactivo y no neoplásico.

Hay cambios tisulares en el tejido linfoide afectado por la EH, alteración de la arquitectura normal del ganglio, aunque en raras ocasiones puede haber afección parcial, en la mayoría de los casos la afección es total. La hialinización suele presentarse en la variedad CM y en ocasiones en la DL.

Se puede encontrar fibrosis irregular y esclerosis nodular, siendo la primera, parte del componente de las etapas tardías de la evolución de la CM y de la DL y el componente principal de todos los casos tratados con éxito. Se observa en forma de haces más o menos finos de colágena dispuestos entre las células sin un patrón definido. Las bandas de tejido fibroso pueden ser finas o gruesas, formando una malla en cuyos espacios se asientan las células neoplásicas. La fibrosis a veces hay que revelarla con tinciones especiales en virtud de no ser visible.

La esclerosis nodular se refiere, a la división del tejido ganglionar por bandas interconectadas más o menos gruesas de tejido conjuntivo grueso y formación de nódulos de tejido neoplásico. Uno de los tipos histológicos lleva este nombre.

Se puede observar también en el tejido afectado cierto grado de necrosis, que no es más que destrucción tisular con infiltración de linfocitos polimorfonucleares que se observa sobre todo en las variedades CM y EN (9).

Una vez hechas las consideraciones anteriores, se describen las características de la EH de acuerdo a la **clasificación de Lukes y Butler (1964)** y **simplificada en la conferencia de Rye (1966)** que contemplaba seis grupos, basándose en las siguientes observaciones histológicas generales: 1) Presencia de una relación inversa entre el número de linfocitos y de células de RS o de Hodgkin.; 2) Hay dos tipos de fibrosis la difusa y la esclerosis nodular; 3) Relación inversa entre el número de linfocitos y la magnitud de la fibrosis difusa; 4) hay dos tipos especiales de

células reticulares o histiocitos (L/H), que caracteriza a la variedad PL del lacunar, asociado a la variedad EN.; 5) las células tumorales son las de RS y las de Hodgkin, los elementos transformados pero no neoplásicos son las células L/H y lacunares, y todos los elementos restantes de la EH son reactivos (11), (ver cuadro I)

Estadio I	<i>Infiltración de una región ganglionar o de un solo organo extralinfatico (IE).</i>
Estadio II	<i>Infiltración de dos o más regiones ganglionares, del mismo lado del diafragma(II) o infiltración localizada de un sitio extralinfático y de una o más regiones ganglionares del mismo lado del diafragma.</i>
Estadio III	<i>Infiltración de regiones ganglionares de ambos lados del diafragma (III), que puede estar acompañada de infiltración localizada en un sitio extralinfático(III E) o del bazo (IIS), o de ambos (IISE).</i>
Estadio IV	<i>Infiltración diseminada o difusa de una o más localizaciones extralinfáticas con o sin compromiso linfático.</i>

Cada estadio se subdivide en categoría A y B según la ausencia o presencia de los siguientes síntomas:

- 1) pérdida de peso corporal mayor al 10% en los seis meses previos al diagnóstico sin motivo justificado.*
- 2) fiebre inexplicable mayor de 38C.*
- 3) sudoración nocturna.*

cuadro I. Fuente (13)

Las variedades histológicas según la clasificación de Rye son: **predominio linfocítico**; en esta variedad se incluyen tres: la de predominio linfocítico propiamente dicha, la de predominio de histiocitos, la nodular, por lo tanto se trata de un grupo heterogéneo, aunque ciertos aspectos le dan unidad como la relativa escasez de las células de RS y la presencia de las células L/H y de Hodgkin. La arquitectura del ganglio linfático afectado, está sustituida por una combinación variable de linfocitos e histiocitos de aspecto normal, en ocasiones predominan los histiocitos sobre los linfocitos y otras a la inversa. Esta variedad se asocia a estadios clínicos I y II. **Esclerosis nodular**: ésta es la forma histológica más característica de la EH, por sus marcadores, las células lacunares y la esclerosis nodular. Hay una etapa en la cual se observa escasa esclerosis, pero la presencia de las células lacunares y las células de RS hacen el diagnóstico, los hallazgos histológicos ya se describieron en la sección de fibrosis. Se asocia a masa tumoral mediastinal. **Cellularidad mixta**: presenta una población celular heterogénea formada por: histiocitos, células plasmáticas, eosinófilos, células mononucleares anormales y abundantes células de RS. La proporción de estos elementos entre sí es variable, es un elemento intermedio entre PL y la DL. Para distinguirla con otros padecimientos no malignos en donde pueden presentarse elementos celulares similares son: la presencia de abundantes células plasmáticas, numerosos inmunoblastos y proliferación vascular. La **depresión linfóide** se caracteriza por escasos elementos linfoides, abundancia de células de RS, típicas y atípicas así como células de Hodgkin y otras mononucleares y fibrosis, la cual puede ser irregular en la distribución dentro del tejido ganglionar. Se asocia con un pobre pronóstico (9). (ver cuadro 2)

REGION	No DE CASOS	VARIEDAD HISTOLOGICA			
		PL	EN	CM	DL
LATINOAMERICA (1)	5,221	17,8	20	48,2	13,8
EE.UU. (2)	2,212	10,2	51,3	27,2	11,3
EUROPA OCCIDENTAL (3)	1,484	9,2	63	21	6,7

PL: Predominio linfocitario; CM: Celularidad mixta; EN: Esclerosis Nodular; DL: Depleción Linfocitaria.
(1) Revisión de 10 series; (2) Revisión de 3 series (3) Revisión de 16 series

Cuadro II. Fuente (13)

En cuanto a la EPIDEMIOLOGIA , la presencia de la EH es practicamente universal presentandose en todas las edades y en ambos sexos. Predomina en el sexo masculino con respecto al femenino en una proporción de 2:1. En la edad adulta presenta una curva bimodal : en la tercera y quinta década de la vida. En los niños junto con otros linfomas ocupa el tercer lugar en frecuencia, después de las leucemias agudas y los tumores del sistema nervioso central. En E.E.U.U. se reportan 7300 casos nuevos por año, lo que representa una incidencia de 3.2 por 100 000 habitantes y es menor al 1% de todos los casos nuevos de cancer. En Guadalajara Jalisco, en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO) del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), recientemente se presentó por el servicio de Oncología la frecuencia de las neoplasias en dicho hospital., observandose que los linfomas en el año de 1990 ocuparon el lugar 23 dentro de todas las neoplasias y en 1994 se desplazaron hasta el cuarto lugar.en población adulta, lo que hace necesario un estudio más profundo para evaluar que factores están presentes para este comportamiento (2),(12) (ver cuadro III).

Freq	1990	1991	1992	1993	1994
1º	CaCu	CaCu	Mama	CaCu	Mama
2º	Mama	Mama	CaCu	Mama	CaCu
3º	Pulmón	Pulmón	Pulmón	Pulmón	Pulmón
4º	Ovario	Estómago	Ovario	Linfoma	C y C
5º	Gastrico	Ovario	Encéfalo	-	Leucemias
6º	-	-	-	-	Linfoma
11º	-	-	Linfoma	-	
20º	-	Linfoma	-	-	
23º	Linfoma	-	-	-	

Cuadro III

Frecuencia de neoplasias en el Hospital Especialidades
CMNO IMSS de Guadalajara, Jal

Con respecto a la frecuencia de presentación de las variedades histológicas se ha observado que los patrones histológicos de distribución son diferentes en los países desarrollados a los no desarrollados. Se han descrito tres zonas epidemiológicas de presentación como lo describen Correa y O'Conors: la primera corresponde a los países desarrollados en donde la presencia de las variedades de mejor pronóstico están presentes (EN y PL) con cuadros clínicos localizados y corresponden a la descripción clásica de la enfermedad. La zona III corresponde a países pobres de zonas tropicales como Uganda y Nigeria, en donde la presentación de la variedad DL puede ser hasta del 50% y es muy frecuente en la infancia sin presentarse en la juventud. La zona II serían los países de Latinoamérica con un patrón intermedio en donde se presenta con mayor frecuencia la variedad CM, (48.2%) la EN del 20 al 35% ya que en Chile y Argentina tiende haber un patrón similar a los países del grupo I. La DL tiene una incidencia de presentación del 13.8% en promedio. También se ha observado que hay una proporción importante de presentación en la infancia. En Perú y Costa Rica el comportamiento es similar al de los países del tercer grupo (13).

(ver cuadro II)

En cuanto al cuadro clínico en la enfermedad de Hodgkin la subvariedad histológica y la extensión anatómica determinan las manifestaciones clínicas considerándose los dos principales factores pronósticos para manejo terapéutico y expectativa de sobrevivencia. La EH habitualmente se presenta en adultos jóvenes asintomáticos, con localización única de adenomegalias, en 60 al 80% de los casos, no dolorosas, de predominio anatómico a la región cervical baja y supraclavicular en el 70% .Esta presentación es común en PL y EN. Del 6 al 20% la presentación es en región axilar y de un 6 al 12% inguinal . La presentación infradiafragmática se describe con una frecuencia de presentación entre el 5 al 10%. La participación en el mediastino se asocia en la EN la cual suele ser más frecuente en mujeres observándose en un 60% de los casos. De localización al retroperitoneo se ha observado hasta en un 25%. La afección a otros órganos como al hígado, al bazo y otros sitios puede presentarse pero generalmente se asocia a estadios avanzados. El hígado se ve afectado en un 5% de los casos al inicio pero en el 65% en casos de autopsia. La ictericia puede estar presente como consecuencia de obstrucción de las vías biliares. La médula ósea se encuentra afectada entre el 5 al 20% de los casos nuevos. En el mismo porcentaje se observa afección Pulmónar, sin embargo en material de autopsia se encuentran afectados hasta en el 60%. Mientras que la afección a corazón, piel, gastrointestinal y renal es rara, la afección a médula espinal es más común, presentándose como compresión radicular.

Síntomas como la fiebre, el prurito(visto en un 15%) y la diaforesis están presentes generalmente cuando la enfermedad está extendida o diseminada., lo que se asocia a un a estadificación B (2).

A partir de su localización inicial, la extensión de la enfermedad es clásicamente ordenada, compromete áreas ganglionares contiguas de un modo predecible y éste es el fundamento que ha permitido el diseño de esquemas curativos de radioterapia., siendo esta distribución de tipo <centrípeto>. Sin embargo la ausencia de participación mediastinal en algunos casos avanzados, han sugerido que también la diseminación hematógena está presente en la enfermedad.

El sistema de estadiaje vigente establecido en 1971 en Ann Arbor (cuadro I), permite discriminar entre un estadio clínico (establecido por exámen físico, datos de laboratorio, diagnóstico por imágenes, etc) y un estadio patológico establecido por laparotomía exploradora. Separa a dos grupos de enfermos con participación extranodal cuyo pronóstico es diferente. Designado con la letra E el primero de ellos, corresponde a extensión por contigüidad y no modifica el estadio. El segundo , incluye casos con diseminación hematógica, siempre ubica al paciente en estadio IV. La infiltración a médula ósea implica un estadio IV. El estadio III se ha subdividido en III 1, el cual se aplica a pacientes con enfermedad limitada al abdomen superior(bazo, ganglios del hilio esplénico, hepático o celiaco), el III 2 a los restantes (extensión a ganglios paraórticos, iliacos o mesentéricos) La supervivencia en ambos grupos es francamente diferente cuando se utiliza como forma de tratamiento unicamente radioterapia pero no si se emplea quimioterapia (14).

La evaluación del paciente al inicio de la enfermedad implica un estudio cuidadoso desde el punto de vista clínico y de laboratorio (cuadro IV).

CUADRO IV

Biopsia quirúrgica.

(Si se trata del sitio E es preferible además una biopsia ganglionar)

Historia Clínica.

Donde se indique:

- *Edad, sexo, presencia de síntomas B.*
- *Otros síntomas como prurito intenso.*
- *Antecedentes personales de otras neoplasias o de inmunodeficiencias incluyendo SIDA.*
- *Historia familiar de linfomas u otras neoplasias.*

Exámen físico.

Incluyendo exámen del anillo de Valdeyer y determinación del tamaño hepático y esplénico en centímetros.

Laboratorio.

- *Hemograma (con recuento linfocitario).*
- *Eritrosedimentación.*
- *Pruebas de función renal y hepática (incluyendo enzimas como fosfatasa alcalina, GOT, GPT, gama GT, LDH, y albúmina.)*

Exámen radiológico.

- *Rx de tórax posterior y lateral.*
- *TAC de tórax.*
- *TAC de abdomen y pelvis con cortes de 1 cm y /o LAG.*

Procedimientos efectuados bajo ciertas circunstancias.

- *Gamagrafía con galio*
- *Gamagrafía ósea con tecnecio.*
- *Ecografía abdominal.*
- *Resonancia nuclear magnética.*
- *Biopsia del sitio específico.*
- *Laparotomía.*

La presencia de enfermedad voluminosa que tiene valor pronóstico, se indica con el sufijo X y se considera como tal a cualquiera adenomegalia mayor de 10 cm de diámetro. Para el mediastino se considera el criterio clásico, cuando la masa tumoral ocupa más de un tercio del diámetro torácico interno a nivel de D5-D6 en una Rx de tórax postero-anterior tomada en inspiración profunda. Se recomienda el registro de áreas ganglionares comprometidas debido a su valor pronóstico por ejemplo E II3. y mediante el estadiaje patológico un sufijo para el órgano afectado H para hígado, L (pulmón), O (óseo), M (médula ósea) .

El estadiaje actual tiene en cuenta los datos provenientes del examen clínico, de gabinete y en ocasiones los obtenidos por laparotomía exploradora. Ningún examen de laboratorio modifica el estadiaje.

Para las localizaciones supradiaphragmáticas se recomiendan las radiografías de tórax y la tomografía axial computarizada (TAC) que puede ser de utilidad. Para la región infradiaphragmática la linfangiografía (LAG) es el procedimiento de elección en ausencia de contraindicaciones (edema de las extremidades inferiores, masa mediastinal voluminosa, enfermedad Pulmónar restrictiva, insuficiencia cardiaca congestiva, alergia al iodo). según el grupo de Stanford la sensibilidad de la TAC de abdomen y la LAG son semejantes, pero la LAG tiene mayor especificidad.

La laparotomía exploradora (LP) de estadificación debe practicarse sólo si una decisión terapéutica depende de ella o si el paciente está incluido en ensayos clínicos, donde el conocimiento preciso de la enfermedad es importante para que los resultados tengan validez. En todos los casos debe de realizarse esplenectomía, en virtud de que se postuló que podía mejorar la tolerancia a la quimioterapia por mejorar los recuentos celulares, además de confirmar o descartar participación tumoral del órgano . La revisión cuidadosa macroscópica efectuada por el Clujano debe ser realizada ya que la infiltración tumoral está presente en menos del 1% con datos macroscópicos normales.

Los primeros datos acerca de que un tercio de los pacientes cambiaba de estadio con la LP, ha sido confirmada por diversos autores, e incluye pacientes que inicialmente se catalogaron como estadio clínico I y II como aquellos que se han sobrevalorado y en realidad corresponden a estadios menos avanzados.. El riesgo de complicaciones por el procedimiento se reporta hasta en un 18%, lo cual ha limitado su realización y en virtud de que se cuenta en la actualidad con otros recursos tecnológicos para el estadiaje, su realización ha tendido a limitarse, además se ha reportado incremento de leucemia aguda mieloblástica en pacientes que se sometieron a esplenectomía y que tenían una edad mayor de 40 años y que habían recibido tratamiento combinado. No debe de olvidarse que el objetivo de todos estos procedimientos es finalmente decidir el manejo terapéutico (13).

Entre los hallazgo de laboratorio se puede encontrar leucocitosis hasta en un 25% de los casos, lo que se ve con mayor frecuencia en enfermedad avanzada. Hay eosinofilia, monocitosis pero no es frecuente la reacción leucemoide. La linfopenia a menudo es un factor de mal pronóstico encontrada hasta en un 20 % de los casos sobre todo en la variedad DL y en estadios avanzados. También puede encontrarse anemia normocítica normocrómica, similar a la observada en los padecimientos crónicos, pero también, se puede explicar por pérdidas sanguíneas y o deficiencias alimentarias. Algunos pacientes hasta en un 10% pueden presentar anemia hemolítica con prueba de la antiglobulina humana directa positiva. La trombocitosis se presenta hasta en un 10% de los casos, y cuando hay trombocitopenia se debe generalmente a mielosupresión post RT o QT. La fosfatasa alcalina sérica con frecuencia está incrementada, así como la velocidad de sedimentación globular sobre todo en los pacientes con síntomas B. La deshidrogenasa láctica se encuentra elevada en un 30 a 40 % de los pacientes y se asocia a pobre pronóstico (2).

Debe realizarse diagnóstico diferencial con linfomas foliculares en la variedad PL.. La variedad CM y DL, con linfomas de células grandes, de cel. pequeñas hendidas con linfomas T asociado al virus HVL-1.. Con mononucleosis infecciosa, que afecta ganglios cervicales posteriores, tirotoxicosis, con Ca de cabeza y cuello, sarcoidosis (produce

adenomegalia mediastinal), tuberculosis, toxoplasmosis, reacciones por medicamentos como el difenilhidantoinato.

En cuanto al Pronóstico ya se ha mencionado que las variedades PL y EN son de mejor pronóstico, la supervivencia a los 5 años en todos los estadios de acuerdo a la variedad histológica es del 95% para el patrón PL, para EN 85% para CM 65% y solo el 20% para DL, sin embargo se ha visto que alrededor de la tercera parte de los enfermos recaen, rescatándose entre el 30 al 40% de éstos, por lo cual los tratamientos actuales, logran curaciones entre el 55 al 70% de los enfermos. Finalmente es conveniente mencionar que la evolución no es uniforme en todos los casos con la misma variedad histológica, así el PL nodular tiende a recaer de manera tardía, y la DL con patrón de fibrosis difusa es de mejor pronóstico que cuando tiene fibrosis reticular.(7),(13).

En cuanto al tratamiento los recursos terapéuticos actualmente al alcance del médico para su manejo son: cirugía, para la obtención de las biopsias o realización de LP, con esplenectomía, radioterapia que es el tratamiento de elección para estadios iniciales, como coadyuvante a la quimioterapia en estadios avanzados. Las técnicas más empleadas son: en manto para la participación supradiaphragmática; en Y invertida para la infradiaphragmática; en barra locoregional y ganglionar total. Debe de tenerse en cuenta la calidad de la radioterapia (características del equipo, preparación del médico etc.). En estadios clínicos IA y IIA sin gran masa, la radioterapia como tratamiento único logra supervivencias mayores de 90% a 10 años.

En el caso de enfermedad voluminosa, cualquier estadio de la enfermedad el tratamiento de elección es el combinado : quimioterapia (QT) y radioterapia (RT) administrándose inicialmente la QT con el objetivo de reducir masa tumoral. La supervivencia a 10 años es del 60 % y hasta del 100% en estadios iniciales (15).

La quimioterapia es el tratamiento de elección para los estadios avanzados desde el IIB hasta el IV. Se administra en forma cíclica y son diversos esquemas los que se aplican mensualmente en número de 6 a 8 ciclos como tratamiento total, siempre adaptando la dosis a la tolerancia del paciente (7) (Ver cuadros. V,VI VII).

Cuadro V
Enfermedad de Hodgkin con tumor voluminoso
Respuesta con RT vs QT más Rt (7)

Autor y referencia	Estadio evolutivo	Terapia	% Superv	Seguimiento
Liew	I- IIA	Rt.	70	5 años
Hemat Oncol		Qt + Rt	60	
Willett	I- IIA	Rt	45	5 años
Cancer		Qt + Rt	1000	
Hoppe	I - IIA	Rt	45	10 años
Hemat Onc Clin		Qt + Rt	83	
Leopold.	I - IIB	Rt	54	12 años
J. Clin Oncol		Qt + Rt	87	

Cuadro VI
 Poliquimioterapia en Hodgkin
 resultados de diversos grupos (7)

Grupo	Esquema	R.C.	Supervivencia (5 años)	
ECPC	BcVPP	73	68	
	BcVPP + RT	67	63	1990
	MOPP + ABVD	80	75	
Milan	MOPP	74	62	1991
	MOPP / ABVD	88	76	
CALGB	MOPP	67	66	
	MOPPI/ABVD	83	75	1992
	ABVD	82	73	
SWOG	MOP-BAP	61	66	
	MOP-BAP+RT	80	81	1984

CUADRO VII
 Enfermedad de Hodgkin recaída según tratamiento (7)
 (estadios avanzados)

Institución	Esquema	Recaída	
Autor		%	Año
ECOG.	QT	28	1984
De Vita et al.	QT	34	1986
Wiernicke y col.	RT	34	1979
Mauch et al.	RT	38	1985
StrausS et al.	QT+ RT	8	1985
Prosnitz et al.	QT+ RT	9	1994

También se ha usado el tratamiento combinado, en un afán de mejorar la respuesta en pacientes con enfermedad avanzada y de patrón histológico desfavorable. Se administran dosis bajas de RT después de haber recibido QT, sobre las regiones ganglionares iniciales afectadas que son el sitio principal de recaída, logrando que se reduzcan al 10% y se incremente la remisión completa en un 20% comparadas con los que se tratan únicamente con quimioterapia.

El tratamiento del estadio clínico IIIA, se ha cuestionado con respecto al tratamiento ideal. La remisión completa tanto con RT como con QT son elevadas, pero cuando se comparan la frecuencia de recaídas es superior en los tratados nada más con radioterapia. Algunos autores recomiendan la QT para el estadio clínico IIIA 2, y RT para el IIIA 1. pero la mayoría se inclina por tratar a ambos con quimioterapia (15).

Los pacientes que recaen posterior a la RT, obtienen remisión en un 70% con tratamiento de QT con esquemas como el MOPP, AVBD (adriamicina, vincristina, vinblastina, dacarbazina). Los tratados con QT y recaen en el primer año se consideran refractarios a la terapia convencional. En cambio los que recaen después de un año, las respuestas son similares o levemente menores, con respecto a pacientes no tratados. En este grupo se puede usar el esquema con el que se indujo la remisión o bien otro con el cual no se tenga resistencia cruzada. (16),(7),(10).

Se han utilizado en el manejo del paciente con enfermedad de Hodgkin otros recursos, que sin embargo se podría decir que son de tercera línea y están confinados en el manejo de pacientes que han sido refractarios, multitratados y o presentan actividad tumoral residual. Algunos de estos pacientes pueden beneficiarse con el trasplante de médula ósea (TMO) ya sea alogénico o bien autólogo, como rescate después de la aplicación de una terapia ablativa. O bien con rescate a partir de recolección de células estaminales de sangre periférica, teniendo entre el 45 al 75% de remisión, si se toman en cuenta a los enfermos que ya estaban en remisión antes del régimen ablativo. La respuesta favorable a este recurso depende de la selección de los pacientes, teniendo mejor pronóstico aquellos

pacientes que son tratados con TMO durante su primera recaída, o bien que se encuentran en una segunda remisión completa después de haberse administrado terapia convencional, o en remisión parcial, o en primera remisión pero con pronóstico de alto riesgo.

Han sido utilizados recientemente los factores estimulantes de colonias de la hematopoyesis (FEC-G, FEC-GM , IL3 EPO), los que posiblemente cambien los conceptos de intensidad de dosis y empleo de altas dosis de quimioterapia de segunda línea con o sin rescate con TMO. Solo estudios controlados en un futuro podrán decir cuál es la terapia más adecuada para los enfermos de alto riesgo o para el paciente con recaída (17).

Las complicaciones observadas con mayor frecuencia , son secundarias, a la compresión que pueden causar las masas tumorales, a los efectos de la QT y o Rt, o bien a largo plazo se han reportado segundas neoplasias entre un 6 a un 10%, dentro de los primeros 10 años de sobrevivida, sobre todo si los pacientes han sido tratados con QT + RT (18).

Planteamiento del problema.

La enfermedad de Hodgkin junto con los otros linfomas han mostrado una frecuencia de presentación aumentada , dentro de los padecimientos neoplásicos. Sus características clínico-patológicas han hecho que se considere como una entidad bien definida. La frecuencia de su presentación hace necesario que, el médico en general independientemente de su especialidad , así como el estudiante en medicina, o enfermería, conozcan la forma de presentación, curso y tratamiento de dicha entidad , de forma general y particular de acuerdo a la población que atienden y localidad donde desarrollan su actividad asistencial.

Objetivo general.

El objetivo general de este trabajo fue: diagnosticar, observar y seguir el curso de la enfermedad de estos pacientes.

Objetivos particulares.

Describir las características clínicas de presentación en los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Hodgkin. (edad, sexo, localización anatómica de afección inicial).

Describir la frecuencia de presentación del patrón histológico.

Describir la frecuencia de presentación del estadio clínico .

Describir los hallazgos hematológicos en la sangre periférica y en médula ósea.

Evaluar la respuesta al tratamiento. (remisión completa, remisión parcial , no respuesta) .

Describir las complicaciones presentadas durante el seguimiento.

Reportar la sobrevida en meses y el seguimiento de los enfermos al cierre del estudio.

Metodología.

Sede.

El estudio se realizó en la población derecho-habiente del hospital general regional # 46 del Instituto Mexicano del Seguro Social en Guadalajara, Jalisco, México.

El hospital recibe aproximadamente una población derecho-habiente de 400,000 personas por mes. Es un hospital general regional de segundo nivel de atención médica con población usuaria de referencia de 5,637,453 para el año de 1992 del área metropolitana de Guadalajara y municipios aledaños.

Tipo de estudio.

Observacional , longitudinal , prospectivo

Marco muestral.

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes que fueron referidos a la sección de Hematología , con diagnóstico histopatológico de enfermedad de Hodgkin de noviembre de 1985 a noviembre de 1994. de acuerdo a los criterios de inclusión.

Criterios de Inclusión

Pacientes enviados a la sección de Hematología, con diagnóstico confirmado de enfermedad de Hodgkin, de ambos sexos y mayores de 16 años.

Criterios de no Inclusión.

Pacientes menores a 15 años 11 meses.

Pacientes que durante la revisión del caso tuvieron un diagnóstico diferente al de enfermedad de Hodgkin.

Criterios de eliminación.

Pacientes con seguimiento menor a tres meses.

Criterios éticos.

Los pacientes que se incluyeron se sometieron a los tratamientos convencionales de acuerdo a las condiciones clínicas al momento del diagnóstico. En este estudio por ser observacional, no se realizaron maniobras experimentales con las variables, solo se realizaron los registros de las mismas en el expediente clínico.

Independiente.

Pacientes con enfermedad de Hodgkin.

Dependientes

Clinicas: sexo, sitios anatómicos de adenomegalias, afección visceral, realización de laparotomía exploradora. Remisión completa, remisión parcial, fracaso. seguimiento. Tipo de tratamiento (radioterapia, quimioterapia o ambos) Estas variables por ser cualitativas nominales se obtuvieron por medidas de dispersión.

Estadio clínico inicial y estadio clínico definitivo, variedad histológica estas variables se catalogaron como cualitativas ordinales por tal motivo también fueron sometidas a medidas de dispersión

Edad, sobrevida en meses. por ser cuantitativas, se realizó análisis con medidas de tendencia central.

De laboratorio. El registro del reporte de la normalidad de la médula ósea fue cualitativo nominal.

Mientras que los datos de la citometría hemática, como variables cuantitativas continuas, fueron analizadas con medidas de tendencia central.

De Gabinete. No se analizaron de manera individual sino para establecer el estadio clínico del enfermo. Estos estudios fueron Gamagrafía hepato-esplénica. Tomografía axial computarizada, telerradiografía de tórax, linfaangiografía.

Para el registro de los datos se diseñó una hoja de recolección de datos que se se presenta como anexo. Los registros clínicos se realizaron, antes que los pacientes iniciaran tratamiento. Los que correspondieron al tratamiento , respuesta y sobrevida, durante el seguimiento.

RECURSOS HUMANOS

Autor

Dra. Maria Isabel Hernández Lugo, médico especialista en Hematología. Hospital General Regional # 46 IMSS. Lázaro Cardenas y 8 de julio. Guadalajara Jalisco.

Colaboradores:

Se contó con la colaboración del Dr. Francisco Figueroa Sandoval, radioterapeuta* . Dr. David Merino y Vazquez Mellado , cirujano general y Dr Hector Galván Angeles. médico patólogo. Médicos adscritos , del Instituto Mexicano del Seguro Social. Hospital General Regional #46.

* CMNO. Hospital de Especialidades.

Materiales

Se usó PC para análisis de información a través del programa EPIINFO 5..

RESULTADOS Y DISCUSION

El total de pacientes estudiados fue de 31, de los cuales no se incluyeron 3 de acuerdo a los criterios de no inclusión, quedando 28 casos. La edad promedio fue de 35.9 años con una moda de 20 años y límites de 16-78. (ver cuadro VIII).

Cuadro VIII

Edad promedio en años de acuerdo al sexo.

SEXO	MEDIA	D.S	DIFERENCIA
MASCULINO	38.05	14.94	
FEMENINO	32.1	18.61	
			-5.95

De los 28 casos 18 pertenecieron al sexo masculino y 10 al femenino. Rel de 1.8:1, distribuyendose de la siguiente manera (ver figura 3).

FRECUENCIA POR SEXO

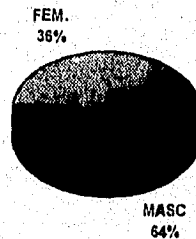


FIGURA 3

La frecuencia del género en este grupo es similar a la reportada en la literatura, mayor en el sexo masculino con respecto al femenino.

En cuanto a la frecuencia del patrón histológico fue similar a la observada en los países de la zona II, que corresponden a la mayoría de los países de Iberoamérica (ver cuadro IX).

Cuadro IX.

Cuadro comparativo del patrón histológico en % .

REGION	No DE CASOS	VARIEDAD HISTOLOGICA			
		PL	EN	CM	DL
ESTE STUDIO	28	10,7	21,4	53,6	14,3
LATINOAMERICA (I)	5,221	17,8	20	48,2	13,8

La frecuencia de los estadios clínicos cambió con el estadiaje a través de la laparotomía exploradora, realizandose 8 intervenciones, en cuatro se encontró un estadio más avanzado, y cuatro lo conservaron (cuadro X, XI).

Cuadro X.

Comparación del estadiaje.

Estadio clínico	INICIAL		FINAL	
	no. casos	%.	no. casos.	%.
I A	3	10.7	3	10.7
II A	4	14.3	2	7.1
II B	9	32.1	5	17.9
III A	1	3.6	1	3.6
III B	9	32.1	14	50.0
IV	2	7.1	3	10.7
	28	100	28	100

Cuadro XI.
Frecuencia por patrón histológico y estadio clínico..

ESTADIO	PL	EN	CM	DL	TOTAL	%
IA	2		1		3	10.7
IIA		2			2	7.1
IIB		1	3	1	5	17.9
IIIA			1		1	3.5
IIIB	1	3	8	2	14	50
IV			2	1	3	14.2
TOTAL	3	6	15	4	28	100

Por tal motivo el estadio más frecuente fue el IIIB con un patrón histológico de celularidad mixta, lo que es importante en virtud de que los enfermos desde un inicio fueron de mal pronóstico.

En cuanto a la forma clínica de presentación, las adenomegalias fueron la presentación clínica más frecuente .25 casos, de los cuales 21 estuvieron localizadas al cuello. 4 cursaron con masa mediastinal, 3 pacientes al momento del diagnóstico presentaban afección hepática y el resto de los casos cursaron con afección a otros sitios. (axilares, inguinales, retroperitoneales) (ver cuadro XII).

Cuadro XII
Presentación anatómica inicial en %.

Estudio	Adenomegalias	Cuello	Mediastino	Otras (hígado)
Estudio actual	89.2	75	14.2	10.7
Williams (2)	70-80	60-80	60	5

Esta distribución siguió los mismos patrones, como se encuentra reportado en la literatura.

Entre los hallazgos de laboratorio la Hb y Hto en el sexo masculino tuvieron límites de 9.9gr/dl a 16.0gr/dl con una media de 12.96 gr/dl y 28 a 52 respectivamente.

Mientras que en el sexo femenino la Hb sus límites se encontraron 8.6gr/dl a 16 gr/dl. El Hto : 26 a 49 con media de 40.6.

La cuenta de leucocitos se presentó ; para el sexo masculino 3 700 a 10 900 con una medio 6,100. cel.x mm³

Para el sexo femenino 5 200 a 17,700. con una media de 11,388. ce/mm³

En cuanto a las alteraciones de los segmentados no se observaron alteraciones .Ningún paciente presentó neutropenia al inicio del diagnóstico.

En la cuenta de linfocitos se encontró: entre 6 a 55% con una media de 25.63% y una D.S. de 11.53.

La cuenta de plaquetas para el sexo masculino la media estuvo en 303,300. (90,000 - 453,000). Mientras que en el sexo femenino : 229,900 (132,000 - 449,000).

En ningún paciente se encontró afección a la médula ósea.

Con respecto al número de pacientes que alcanzaron remisión completa fueron 18. Remisión parcial 9 . Y no respondió 1.

GRAFICA DE REMISION.

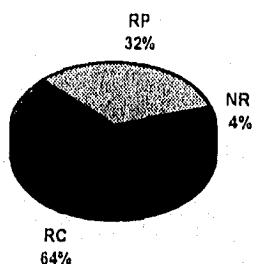


FIGURA 4

Cuadro XIII.

Correlación de la respuesta con el patrón histológico.

RC	PL	EN	CM	DL	TOTAL
SI	3	5	9	1	18
NO	0	1	6	3	10
TOTAL	3	6	15	4	28

14 pacientes se trataron con quimioterapia.

Hubo 3 pacientes con estadio clínico IV que correspondieron a: CM; 2 y DL;1.

Del estadio clínico IIIB fueron 8 con la siguiente distribución: EN; 2, CM; 5, DL; 1.

Del estadio clínico IIB fueron 2 pacientes: EN;1, DL;1.

Un paciente estadio clínico IIA: EN.

Tratados con esquema COPP 14 pacientes, 3 con MOPP y 6 con AVBD. 4 pacientes con AVBD y COPP.

13 pacientes recibieron el esquema de radioterapia y quimioterapia. La radioterapia aplicada fue supradiafragmática en manto e infradiafragmática en Y invertida a dosis convencionales. Aplicándose al terminar el tercer ciclo de QT. Al concluir la RT. se dieron tres ciclos de QT. ("técnica de sandwich").

De estos pacientes 6 estuvieron en estadio IIIB. con variedad histológica CM: 3, EN: 1, PL :1, DL: 1. De estadio clínico IIIA un paciente con CM. Estadio clínico IIB : 3 pacientes de CM. Estadio clínico II A: EN: 1 Estadio clínico IA 2 pacientes , 1 PL, 1CM.

Un paciente en estadio clínico IA, Con variedad PL se trató con RT. unicamente.

Complicaciones: Se observaron 3 pacientes que desarrollaron una segunda neoplasia: Una paciente con EN a los 9 años de evolución presento una leucemia aguda mieloblástica, tratada con Rt + Qt . (falleció). Un segundo paciente con CM presentó a los dos años de evolución un Ca de próstata (falleció). Una tercera paciente con variedad EN presentó un melanoma a los dos años de evolución y aun vive.(ambos tratados solo con Qt). En la literatura se reportan la presencia de segundas neoplasias para tratamientos con Rt + Qt del 10 al 15% para Rt sola del 0 al 1% y para quimioterapia unicamente del 0 al 4% .

Los pacientes tratados con QT. tuvieron un sobrevida de 3 a 48 meses con una media de 14.57 y una DS. de 15.34.

Los pacientes tratados con QT + RT tuvieron una sobrevida de 12 a 120 meses, con una media de 49.23 y una DS de 32.08. ver cuadro XIV.

Cuadro XIV.
 Respuesta a tratamiento.

TRATAMIENTO	RC	RP	FRACASO
Qt	6 (21.4%)	7 (25.0%)	1 (3.6%)
Rt	1 (3.6%)		
Qt + Rt	11 (39.2%)	2 (7.1%)	
total	18 (64.3%)	9 (32.1%)	1 (3.6%)

El paciente que se trató con RT solamente, se encuentra vivo y libre de enfermedad con una sobrevida de 6 años al cierre de este estudio.

Así mismo 14 pacientes estaban vivos, 6 fallecieron y en 8 se perdió el seguimiento.

De estos 14 enfermos 4 presentaron recaída (28.6%) y 10 (71.49%) no. De los 4 que presentaron recaída 3 están en remisión completa y uno tiene actividad tumoral.

CONCLUSIONES.

L. La enfermedad de Hodgkin en este grupo fue más frecuente en el sexo masculino con respecto al femenino.

2. La edad de presentación más frecuente se encontró a los 20 años.

3. Las variedades histológicas encontradas de acuerdo a la frecuencia fueron: celularidad mixta, esclerosis nodular, depleción linfoide y predominio linfocítico.

4. Los estadios clínicos se distribuyeron en orden de frecuencia: E CI III B, E CI II B, ECI IV y IA, E CI IIA y el menos frecuente III A.

5. El estadio clínico y la variedad histológica más frecuente fueron: celularidad mixta con estadio clínico IIIB.

6. Los sitios de afección inicial más frecuente fueron : las adenomegalias, y de éstas las de localización en cuello, seguidas por la participación hepática.

7. Se observó que con respecto a los parámetros en sangre periférica la Hb y Hto. estuvieron disminuidos si se consideran cifras similares, en grupos de edad y sexo sanos. No hubo alteraciones en :leucocitos, linfocitos, plaquetas ni médula ósea.

8. La mayoría de los enfermos alcanzaron la remisión completa.

9. Se encontró diferencia entre el tiempo de supervivencia en el grupo tratado sólo con QT con respecto al tratado con QT+ RT, siendo mejor para éste último.

10. Se presentaron 3 casos de segundas neoplasias, Una hematológica y dos no hematológicas.

11. Al cierre del estudio 14 pacientes se encontraban vivos, 8 fallecieron y 6 se perdió el seguimiento.

OBSERVACION Y SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE HODGKIN.

Hernández L MI, Figueroa S F, Merino V D, Galvan A H.
Hospital General Regional 46. I.M.S.S. Guadalajara Jalisco, Mex.

La Enfermedad de Hodgkin (EH) dentro de los linfomas es la neoplasia mas frecuente. Sus características clínico-patológicas han hecho que se considere como una entidad separada. La frecuencia de su presentación hace necesario que el médico general, familiar e internista conozcan la forma de presentación, curso y tratamiento de dicha entidad, de acuerdo a la población que atienden y localidad donde desarrollan su actividad asistencial.

El objetivo de este trabajo fue diagnosticar, observar, tratar y seguir el curso de la enfermedad de estos pacientes.

Se estudiaron 31 pacientes con EH de noviembre de 1985 a noviembre de 1994 en el Hospital General 46 del I.M.S.S. Guadalajara Jalisco.

De acuerdo a los criterios de inclusión se excluyeron 3 por ser menores de 15 años, quedando 28 casos. 18 Masc. 10 Fem. Rel. 1.8:1. Edad 16-78 años media 35.9 y moda 20 años.

Hubo 3 casos (10.7%) de Predominio linfocítico (PL), 6(21.4%) de Esclerosis nodular (EN), 15 (53.5%) de Celularidad Mixta (CM), 4 (14.2%) de Depleción linfocítica. Estadio clínico después de estadificación : IA 3 (10.7%), IIA 2(7.1%), IIB 5(17.9%), IIIA 1(3.5%), IIIB 14 (50%), IV 3 (10.7%). La afección ganglionar estuvo presente en 25 casos y de éstos 21 estuvo localizada en el cuello. 3 tuvieron afección no ganglionar (Hígado).. A 8 enfermos se les realizó Laparotomía exploradora con esplenectomía por estadificación. 18(64.2%) pacientes obtuvieron remisión completa (RC). 9(32.1%) remisión parcial (RP). 1(3.5%) fracaso. 14(50%) solo se trataron con Quimioterapia (QT), 1(3.5%) con Radioterapia (RT) y 13(46.4%) con QT mas RT. En 3 pacientes se presentó una segunda neoplasia (Ca de Próstata, Melanoma y Leucemia Aguda Mieloblástica). Al cierre del estudio 14 pacientes se encontraban vivos, 6 fallecieron y en 8 casos se perdió el seguimiento.

Nombre, domicilio y teléfono del Autor responsable de la presentación.
Dra. Maria Isabel Hernández Lugo. Tel. 913 6348066.
Calle 8 de julio y Lázaro Cárdenas. HGR 46 IMSS Guadalajara Jal.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- 1).Peckman MJ. Características etiológicas de los linfomas. En: Rosenberg SA. eds. *Clinica Hematológica. vol. 2: Enfermedad de Hodgkin.* Barcelona: Salvat Editores; 1975:1-37
- 2).Lester EP, Ultmann JE. Hodgkin disease. En: Williams JW et al. *Hematology.* USA: 1990:1039-1066
- 3).De Vita VT, Serpick AA, Carbone PP: Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann Intern Med:* 1070 73: 881
- 4).Higginson J. Environmental carcinogenesis. *Cancer suplement. 72:* 1993: 971-977
- 5).Spitz RM, Bondy M. Genetic susceptibility to cancer. *Cancer suplement.72* 1993: 991-995.
- 6).Pitot HC. The molecular biology of carcinogenesis. *Cancer suplement. 72* 1993:962-969.
- 7).Romero GF, Delgado LJJ, Vazquez VV.Enfermedad de Hodgkin. *Rev Inv Ci .(supp 2)* 47 1995: 32-38.
- 8).Sousa M. Aspectos inmunologicos de la enfermedad de Hodgkin. En: López-Borrasca A. et al eds. *Enciclopedia Iberoamericana de Hematología.* Salamanca España: Ediciones Universidad Salamanca; 1992: 359-363
- 9).Pérez- Tamayo R. Histopatología de la enfermedad de Hodgkin. En: López-Borrasca A. et al. *Enciclopedia Iberoamericana de Hematología.* Salamanca España: edición Universidad de Salamanca; 1992: 364-373
- 10) Urba WJ, Longo DL. Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 1992: 678-687

- 11) Lukes RJ Report of the nomenclature committee. *Cancer Research*. 26. 1966 b: 134
- 12) Romero GM. Enfermedad de Hodgkin. *Medicine*. (9) 1989: 9-12.
- 13) Torello E, Koziner B. Aspectos clínicos, biológicos, estadios y factores pronósticos de la enfermedad de Hodgkin. En: López-Borrascas A. et al. eds. *Enciclopedia Iberoamericana de Hematología*. Salamanca España: Ediciones Universidad Salamanca; 1992: 374-387
- 14) Carbone PP. et al. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Research*. (71) 1971: 1860-1861
- 15) Marcus ChK et al. improved survival in patients with limited stage IIIA Hodgkin's disease treated with combined radiation therapy and chemotherapy. *J Cl Oncol*. (12) 1994: 2567-2572.
- 16) Canellos PG et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD or MOPP alternating with ABVD. *N Engl Med*. vol 327(19): 1992 :1478-1483.
- 17) Pavlovsky S. Tratamiento de la enfermedad de Hodgkin. En: López - Borrascas A. et al. eds. *Enciclopedia Iberoamericana de Hematología*. Salamanca España. Ediciones Universidad Salamanca; 1992: 388-398.
- 18) Morales FA. et al. Segunda neoplasia como complicación tardía del tratamiento de la enfermedad de Hodgkin. *Sangre* 37(6); 1992: 429-433.

NO. DE AFILIACION <A

> EDAD ## SEXO <A> F.DX. <A>

HISTOPATOLOG. #
1= PREDOMINIO LINFOC.
2= ESCLEROSIS NODULAR
3= CEL. MIXTA.
4= DEPLESION LINF.

ESTADIO CLINICO INI <A > F.DX.
I III B
II A IV
II B
III A

VARIACION DE HISTO <Y>

VARIEDAD #

ADENOMEGALIAS. <Y>

CUAL <A >
1= CUELLO DER. 8= AXILAR I.
2= CUELLO IZQ. 9= AXILAR II.
3= AMBOS LADOS 10= AMBAS AX.
4= SUPRA CLAV. D. 11= ING. D.
5= SUPRA CLAV. I. 12= ING. I.
6= AMBOS SUPR. 13= AMBAS ING.
7= TODAS CUELLO. 14= TODAS LA.

HEPATOMEGALIA <Y>
MASA INTRA-ABDOMINAL <Y>
LAPAROTOMIA EXPLORADORA <Y>
HALLAZGOS <A

ESPLENOMEGALIA <Y>
OTROS SITIOS ANATO. <A
CAMBIO EL ESTADIO <Y>

HB. ##.## HTO. ## LEUCOCITOS. #####
LINF. % ## ABS. #####
MON. % ## ABSM. #####
EOS. % ## ABSE. #####
BAS. % ## ABSB. #####
SEG. % ## ABSS. #####
BAN. % ## ABSN. #####
QUIMICA SANG. <Y> DHL #####
Y= NORMAL
N= NO NORMAL
TRATAMIENTO #
QUIMIOTERAPIA= 1
RADIOTERAPIA = 2
AMBOS = 3

CTA DE PLAQUETAS. #####
RET. % ## #
MEDULA OSEA. #
1= NORMAL
2= INFILTRADA.
LINFOGRAFIA <A >
GAMAG. H.E. <A >
TAC. ABDOM. <A >

COPP. ## CICLOS.
MOPP. ## CICLOS.
AVBD. ## CICLOS.
RAT. #
1= SUPRADIAPFRAG.
2= INFRADIAPFRAG.
3= AMBAS

REMISION COM. <Y> REMISION PARCIAL <Y> NO RESPUESTA <Y>

COMPLICACIONES <A > RECAIDA <Y>

SEGUNDA NEOPLASIA <Y> CUAL CA. <A >

SOBREVIDA ### MESES. SEGUIMIENTO. # EN TX ACTUAL <Y>
1= VIVO
2= MUERTO
3= DESCONOCIDO.