

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

LINFOMAS HODGKIN EN PACIENTES MENORES
DE 10 AÑOS,
EXPERIENCIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTA LA
DRA. CONCEPCION ROCIO ARIAS CRUZ
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
PEDIATRIA



MEXICO. D. F.

2001



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.

Pedro A. Sánchez Márquez *Pedro A. Sánchez Márquez*

**DR. PEDRO A. SÁNCHEZ MARQUEZ.
DIRECTOR DE ENSEÑANZA.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO**

Luis Heshiki N.

**DR. LUIS HESHIKI N.
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**

Alberto Olaya Vargas

**DR. ALBERTO OLAYA VARGAS
TUTOR DE TESIS**



**SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.**

[Signature]

RESUMEN

Antecedentes

La enfermedad de Hodgkin se define como una neoplasia maligna con una diseminación por contigüidad ganglionar, recientemente se ha relacionado su origen con la línea linfóide B. Se caracteriza por dos picos de edad de máxima incidencia, el primero antes de la adolescencia, y el segundo en la sexta década de la vida. Hay evidencias que apoyan que existen tanto susceptibilidad genética y ambiental, que influyen en la patogénesis, así como se han encontrado títulos altos de anticuerpos para el virus de Epstein Barr. Existen 4 tipos o variedades histológicas reconocidas en la clasificación morfológica: de predominio linfocítico, celularidad mixta, esclerosis nodular, y depleción linfocítica. Existen diversos esquemas de tratamiento que van de acuerdo al estadio en que se encuentra la enfermedad, con sus respectivos inconvenientes de la quimioterapia.

Justificación:

Debido a los reportes que existen en los países en vías de desarrollo como el nuestro, de que cada vez existe mayor población que presenta esta enfermedad antes de los 10 años, por lo que es importante conocer cuales son los factores que influyen y las características de esta población en el Instituto Nacional de Pediatría.

Objetivo:

Conocer los factores que se asocian con la aparición de Enfermedad de Hodgkin en menores de 10 años y conocer si son diferentes a los de población de mayores de 10 años.

Hipótesis:

Existe una mayor asociación entre la enfermedad de Hodgkin y la serología positiva para Virus de Epstein Barr en pacientes menores de 10 años, que en los mayores de 10 años.

Clasificación de la investigación:

Se realizó un estudio descriptivo, retrolectivo.

Material y métodos.

Pacientes de ambos generos con diagnóstico histológico confirmado de enfermedad de Hodgkin menores de 10 años.

Criterios de inclusión:

Pacientes con EH en todas sus variedades histológicas y en todas sus etapas con confirmación histológica en el Instituto Nacional de Pediatría.

Criterios de exclusión:

Expediente clínico incompleto.

Pacientes sin diagnóstico histológico realizado en el INP.

Método:

Se recolectó la información en las hojas diseñadas, se formaron 2 grupos de estudio: pacientes menores de 120 meses y mayores de 120 meses, se analizaron las características epidemiológicas detalladas en la hoja de colección de datos, y se evaluó la sobrevida global y sobrevida por grupo de edad, así como el periodo libre de eventos entre ambos grupos.

Análisis estadístico

Se realizó una descripción de las variables epidemiológicas y de la frecuencia de las variables, así como un resumen con medidas de tendencia central y de dispersión, la hipótesis se comprobó a través de una prueba χ^2 con un valor α 0.05. La sobrevida se determinó a través de curvas de sobrevida de Kaplan Meier y ajustadas a la prueba de Cox.

Resultados.

Se incluyeron un total de 133 pacientes, 43 (32.3%) fueron mayores de 10 años, y 90 pacientes (67.3%) menores de 10 años. En el primer grupo 74.4% fueron sexo masculino y el 25.6% del sexo femenino, en comparación con el segundo grupo donde 84.4% fue del sexo masculino, y 15.6% del sexo femenino, sin encontrar diferencia en la frecuencia de género en ambos grupos de estudio. Se encontró una t calculada de 0.564 para las variables independientes, para comparar si existía diferencia entre el tiempo de evolución entre ambos grupos de estudio, se encontró un intervalo de confianza de -1.196 a 1.016 con una p de 0.070. La supervivencia global para ambos grupos fue del 93% a 160 meses, con supervivencia libre de enfermedad para ambos grupos del 94% a 160 meses. Se encontraron estadios más avanzados en el grupo de mayores de 10 años en comparación con el de menor de 10 años.

Discusión.

El presente estudio demuestra que la EH tiende a tener una presentación en pacientes cada vez más jóvenes ya que el 67.7% del total de los 133 casos analizados correspondieron a menores de 10 años, a pesar de su presentación temprana, no parece influir en la supervivencia de estos pacientes y que al contrario este grupo de niños presenta una menor frecuencia de síntomas B y son diagnosticados en etapas más tempranas.

Conclusión.

La EH fue más frecuente en pacientes menores de 10 años, al igual que en otros países en vías de desarrollo, a diferencia de lo reportado por los países desarrollados donde se presenta con más frecuencia de los 15 a 25 años y a los 65 años. Es importante preguntarnos que factores están influyendo en una aparición más temprana de la EH en nuestra población, y determinar que papel juega el VEB en la génesis tumoral, conocer si existe predisposición genética en este grupo de edad.

ANTECEDENTES

La descripción inicial de la enfermedad de Hodgkin (EH) fue realizada por Malpighi en 1661 en hallazgos postmortem. Posteriormente en 1832 Thomas Hodgkin la describió histológicamente como una afección del sistema linfático con una distribución predecible (1). En la actualidad se define como una neoplasia maligna con una diseminación por contigüidad ganglionar, su origen ha sido objeto de múltiples controversias, sin embargo, recientemente se ha relacionado con la línea linfoide probablemente B (1,2).

La enfermedad de Hodgkin se caracteriza por dos picos de edad de máxima incidencia: El primero, antes de la adolescencia, y el segundo en la 6ª década de la vida, aunque en países industrializados, el primer pico ocurre en forma más tardía. Hay evidencias que apoyan que existe tanto susceptibilidad genética y ambiental que influyen en la patogénesis de EH. Así como en la mayoría de los cánceres, ciertamente se ve involucrado una interacción entre el huésped y el ambiente. La heterogeneidad de la EH indica que esos múltiples factores pueden estar involucrados en la patogénesis. (3). Existe una mayor predisposición en pacientes inmunocomprometidos a desarrollar enfermedad o linfoma de Hodgkin como en el caso de pacientes con Ataxia- telangectasia (4), o bien en inmunodeficiencias adquiridas como en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) (5). Clásicamente se ha relacionado el virus de Epstein Barr en la etiología, ya que se han encontrado títulos altos de anticuerpos en pacientes con enfermedad de Hodgkin, así como en partículas de DNA viral en las células de Reed-Sternberg. (6).

Actualmente se acepta que la célula neoplásica característica en la enfermedad de Hodgkin es la célula de Reed-Sternberg, sin embargo, su origen histológico no se ha identificado con exactitud ya que no tiene una contraparte normal en el sistema hematopoyético. Por medio de diversos estudios inmunológicos se cree que pueden ser linfocitos B o linfocitos T activados o incluso una célula presentadora de antígeno. (7,8). La mayoría de las evidencias sugieren que esas células binucleadas son originadas por linfocitos B en los centros germinales de tejido linfoide, pero ocasionalmente parecen ser de la línea de células T. Estas células consistentemente expresan los antígenos CD30 y CD15. Otros antígenos que son comúnmente expresados por las células de Reed-Sternberg incluyen CD 25, CD 71, y epitopes de HLA-DR. El mejor antígeno característico expresado por la célula de Reed-Sternberg es CD30, un antígeno con una superficie de 120kd, que inicialmente es reconocido por el anticuerpo monoclonal ki-1. recientemente la molécula de CD30 fue encontrada como un miembro de la familia del tumor de necrosis(9)

Los patrones de incidencia, así como las influencias socioeconómicas han sugerido un posible vínculo ligado a un agente infeccioso. Las evidencias han indicado que el virus de Epstein -Barr juega un papel importante en la patogénesis de EH. Primero, los pacientes con una historia de mononucleosis infecciosa tienen un alto riesgo para EH, así como títulos de anticuerpos elevados para VEB, son observados en varios pacientes con EH(10). Segundo, un número de estudios han demostrado la presencia de VEB DNA en muestras de tumores de un significativo número de pacientes (11,12). Estudios de hibridación *In situ* han demostrado directamente la evidencia de que tal virus este presente en las células de Reed-Sternberg de EH. (11,12,13). Un alto porcentaje de niños con EH tiene evidencia de VEB en células de RS, comparado con adultos, lo cual sugiere que este virus juega un papel muy importante en la génesis de EH pediátrica (14). La infección temprana con VEB puede

predisponer a los individuos a EH por un proceso aun no identificado. La diferencia de frecuencia en los subtipos histológicos entre países de occidente y los países en vías de desarrollo, reflejan también una alta asociación con VEB. (15). Estudios epidemiológicos presentan que el VEB esta implicado en la mayoría de los casos pediátricos de EH en países en desarrollo, pero esta implicado en solo una tercera parte de los casos en Estados Unidos. (13,15,16,17,18). Hay estudios que muestran evidencias de VEB en células de RS esta fuertemente asociadas con menores de 10 años y el subtipo histológico (celularidad mixta) con la región geográfica (15, 17, 18, 19). Ambinder y cols. Examinaron la asociación de VEB con EH en niños de Estados Unidos y honduras (13). Ellos encontraron que todos los 11 pacientes de Honduras tuvieron evidencia de VEB *in situ* en el estudio histológico, mientras que solo 9 de 25 pacientes de Estados Unidos tuvieron evidencia de VEB. De los 9 pacientes que tuvieron VEB positivo, 6 fueron de celularidad mixta. Existen cuatro tipos o variedades histológicas reconocidas en la clasificación morfológica de Rye para EH:

Predominio linfocítico.

La arquitectura del ganglio linfático puede estar parcial o completamente destruida. Existe proliferación de linfocitos de apariencia benigna, con o sin histiocitos, pudiendo ser erróneamente interpretado como hiperplasia reactiva, raramente se encuentran células de Reed-Sternberg y leve fibrosis.

Celularidad mixta.

El ganglio linfático esta infiltrado en forma difusa por linfocitos, histiocitos, eosinofilos y células plasmáticas, existen abundantes células de Reed-Sternberg y pequeños focos de fibrosis y necrosis focal.

Esclerosis nodular.

Afecta con mayor frecuencia a mujeres y tiene una propensión por ganglios mediastinales, supraclaviculares y de cadenas cervicales inferiores, morfológicamente se caracteriza por 2 datos: Uno, presencia de bandas birrefringentes de colágeno que atraviesan el ganglio linfático incluyendo nódulos de tejido linfoide normal o anormal, y otro, tendencia a que las células de Reed-Sternberg adopten morfología lacunar.

Depleción linfocítica.

Es la forma más agresiva de la Enfermedad de Hodgkin, presenta escasos linfocitos y abundantes células de Reed-Sternberg o de sus variedades pleomorfas atípicas (20).

El cuadro clínico se caracteriza por una enfermedad eminentemente ganglionar, su localización principal es cervical con crecimientos ganglionares indoloros, de consistencia ahulada, adheridos a planos profundos, difícilmente desplazables que pueden llegar a ser dolorosos cuando el crecimiento es muy rápido. La afección primaria de la cadena cervical y supraclavicular se presente en 60 al 90% de los casos y el 50% de estos se acompañan de tumor mediastinal. La enfermedad exclusiva de mediastino no es mayor al 4% (21,22). Otros sitios de afección linfática son tambien ganglios abdominales y bazo. Se han reportado sitios extralinfáticos como hígado, pleura, parénquima pulmonar, pericardio y con menor frecuencia sistema nervioso central y piel.

La tríada sintomática de la EH se ha denominado internacionalmente como síntomas B, y estos consisten en:

- pérdida de peso mayor del 10% en un periodo menor de 6 meses.
- fiebre mayor de 38°C sin evidencia de infección.
- diaforesis nocturna

La presencia de estos datos clínicos tiene una implicación de mal pronóstico.

Existe una gran cantidad de citocinas e interleucinas producidas por las células de Reed-Sternberg que causan los síntomas y signos de esta enfermedad, entre ellas:

-Interleucinas 1 y 2: ocasionan linfoproliferación, fiebre, diaforesis nocturna.

-interleucinas 5 y 6: ocasionan infiltración eosinofílica.

-Factor de necrosis tumoral: provoca la pérdida de peso.

Las alteraciones hematológicas se asocian con enfermedad avanzada como en el caso de infiltración medular. Uno de los datos principales es la anemia, que puede ser también secundaria a dos mecanismos: Hemólisis o alteración en la movilización de los depósitos de hierro. (23).

El sistema de Ann-Arbor es el utilizado para asignar la etapa o estadificación de la enfermedad (24):

Etapa I: infiltración de una sola región linfática o de un solo sitio extralinfático.

Etapa II: infiltración de dos o más regiones linfáticas en el mismo lado del diafragma o infiltración localizada de un órgano extralinfático y una o más regiones o sitios linfáticos en el mismo lado del diafragma.

Etapa III: infiltración en regiones linfáticas en ambos lados del diafragma que puede estar acompañada por infiltración de bazo o infiltración localizada de órganos o sitios extralinfáticos o ambos.

Etapa IV: infiltración difusa o diseminada de uno o más órganos extralinfáticos con o sin afección ganglionar.

Se agrega el sufijo B si se presentan síntomas sistémicos (fiebre, pérdida de peso, diaforesis nocturna), y A si no existen.

La anergia cutánea es característica de estados avanzados de la enfermedad y se cree que es secundaria a la producción de citocinas por las células de Reed-Sternberg. (8).

En el tratamiento de la EH, existe aun gran controversia. Recientemente se ha considerado que los regímenes de tratamiento basándose en mecloretamina, vincristina, procarbazona y prednisona (MOPP), tienen eficacia de más del 50% cuando se administran como único tratamiento (25,26). En otros estudios se ha reportado el uso de quimioterapia combinada con ciclofosfamida, oncovin, prednisona y procarbazona (COPP) con 60% de curación para estadios tempranos, independientemente del tipo histológico y/o presencia o ausencia de síntomas B (27).

El tratamiento con ABVD produce resultados comparables con el esquema MOPP cuando se administra como primera línea de tratamiento. Muchos investigadores están de acuerdo de que los tratamientos prologados son innecesarios, ya que una vez que se obtiene la remisión completa, la administración de uno o dos cursos de consolidación son suficientes (28,29). Se ha observado que la laparotomía exploradora puede ser evitada en niños cuando la quimioterapia es planeada. La quimioterapia presenta varios inconvenientes, los agentes alquilantes como mostaza nitrogenada y ciclofosfamida, son bien conocidos como inductores de esterilidad y su potencial leucemogénico se incrementa con el uso de radioterapia en altas dosis (30). Los esquemas que alternan ABVD Y MOPP, tiene una clara ventaja sobre los que usan solo MOPP, con respecto a la sobrevida global y a la sobrevida libre de enfermedad, así como menor índice de efectos secundarios.(31)

La importancia de obtener un régimen adecuado de tratamiento esta dada por la elevada incidencia de secuelas tales como hipotiroidismo en 7% de los pacientes a 5 años y de 14% a los 10 años (20). Otras complicaciones reportadas son principalmente infecciosas, gastrointestinales como úlcera gástrica, obstrucción intestinal, trastornos de la motilidad,

etc. Se ha reportado que los principales factores pronósticos para la sobrevida libre de enfermedad son el número de sitios afectados y del estadio, disminuyendo de 93% con un sitio de afección a 79% con 2 o 3 sitios y a 50% con 4 o más sitios afectados (32-35).

JUSTIFICACIÓN

Tradicionalmente se ha reportado en la literatura internacional la distribución bimodal en la edad de presentación de la enfermedad de Hodgkin en países desarrollados, siendo característica su aparición a la mitad de la segunda década de la vida en adelante y posterior a los 65 años de edad, sin embargo en los países en vías de desarrollo como el nuestro existe cada vez mayor población que presenta esta enfermedad antes de los 10 años de vida por lo que es importante conocer cuáles son los factores que influyen y las características de esta población. En el Instituto Nacional de Pediatría la enfermedad de Hodgkin representa la cuarta causa de cáncer, en los últimos 10 años, se han diagnosticado 130 casos nuevos de enfermedad de Hodgkin de los cuales el 60% son en niños menores de 10 años de edad, por lo que es importante conocer las características clínicas, radiológicas, histológicas y de evolución de este grupo de edad, y compararlas con los otros grupos.

OBJETIVO

Describir los factores que se asocian con la aparición de enfermedad de Hodgkin y las características clínicas, histológicas, radiológicas y evolución en población menor de 10 años así como si son diferentes a los referidos de la población mayor de 10 años.

HIPÓTESIS

Es un estudio descriptivo que no requiere hipótesis.

CLASIFICACION DE LA INVESTIGACIÓN

Se realizó un estudio descriptivo retrolectivo.

MATERIAL Y METODOS

Población en estudio:

Pacientes de ambos géneros.

Con diagnóstico Histológico confirmado de Enfermedad de Hodgkin

Menores de 10 años de edad

Criterios de inclusión.

Se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Hodgkin en todas sus variedades histológicas y en todas sus etapas, con confirmación histopatológica en el INP y que se diagnosticaron entre enero de 1986 y diciembre de 1997 de cualquier edad.

Criterios de exclusión

Se excluyeron a los pacientes con expediente clínico incompleto para la recolección de la información solicitada en la hoja de captación de datos. Así como pacientes que no cuentan con un diagnóstico histológico realizado en el INP.

Se estudió el universo de pacientes con Enfermedad de Hodgkin tratados en el departamento de Oncología en el periodo de: 1987-1997, mediante la revisión de sus expedientes clínicos.

Método:

Se realizó la recolección de la información en las hojas diseñadas para ese fin, posteriormente se formaron 2 grupos de estudio, el primero formado por los pacientes menores de 120 meses de edad (10 años), y el segundo grupo por pacientes de 120 meses o más, se analizaron las características epidemiológicas como edad, género y las características clínicas como estadio al momento del diagnóstico, variedad histológica, tiempo de evolución al momento del diagnóstico, presencia de síntomas B, sitio del tumor primario, campos comprometidos, factores desfavorables al diagnóstico como masa mediastinal mayor de 33% del mediastino en tomografía axial computada, ademomegalia cervical mayor de 6 cm, enfermedad extranodal y la serología positiva para VEB.

Posteriormente se evaluó la sobrevida global y la sobrevida por grupo de edad así como el periodo libre de evento entre ambos grupos de edad.

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES.

Edad: se presentó en años al momento del diagnóstico y se representó de acuerdo a la distribución obtenida.

Género: Masculino y Femenino.

Síntomas B. Se define como presencia de síntomas B a fiebre de mas de 38 grados centígrados durante mas de 3 días consecutivos, además de diaforesis nocturna y pérdida de peso inexplicable de más del 10% en los 6 meses previos al diagnóstico.

Sitio primario: Se consignó como tal el sitio anatómico de inicio de la o las masas presentes al diagnóstico.

Campos comprometidos: se consignaron los sitios de infiltración tales como cuello, mediastino, bazo, ganglios linfáticos, hígado y médula ósea.

Presencia de factores conocidos como desfavorables al diagnóstico:

Enfermedad mediastinal mayor de 33% del diámetro torácico.

Tumor primario de mas de 10 cm de diámetro.

Adenopatías periféricas mayores de 6 cm.

Enfermedad extranodal: presencia de infiltración extralinfática en sitios como piel, pulmón y sistema nervioso central.

Laparotomía exploradora: se consignó si se realizó estadificación con laparotomía exploradora y hemi o splenectomía.

Variedad histológica: fue consignada de acuerdo a los criterios de Rye ya mencionados en los antecedentes. Esclerosis nodular: predominio linfocítico, depleción linfocitaria, celularidad mixta.

Tratamiento: se hace mención a la modalidad de tratamiento recibida.

Quimioterapia: tipo de medicamentos, dosis e intervalo de administración.

Radioterapia: dosis y campos de radiación.

RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

La información se recolectó en las hojas diseñadas para tal efecto, las cuales se muestran en el anexo 1.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se realizó una descripción de las variables epidemiológicas a través de una descripción de frecuencias de las variables así como un resumen de las mismas a través de medidas de resumen de tendencia central y de dispersión, en caso de variables categóricas y nominales con mediana y valores mayores y menores, los resultados se presentan en tablas de frecuencias y gráfico de barras, se estableció la asociación entre variables independiente y la dependiente a través de la prueba de χ^2 . El tamaño del cálculo de la muestra en base a comparación de proporciones obtenida de 109 pacientes con un poder del 80% y con un valor α de 0.05. La sobrevida se determinó a través de curvas de sobrevida de Kaplan Meier y ajustadas con la prueba de Cox

CONSIDERACIONES ETICAS.

Por tratarse de un estudio retrolectivo no requiere de consideraciones éticas.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 133 pacientes los cuales cumplieron con los criterios de inclusión, de los cuales 43 (32.3%) fueron mayores de 10 años y 90 pacientes (67.3%) menores de 10 años de edad. En el grupo de los mayores de 10 años el 74.4% fueron del sexo masculino y el 25.6% del sexo femenino en comparación con el grupo de menores de 10 años en donde el porcentaje del grupo del género masculino correspondió al 84.4% al grupo del género femenino al 15.6% sin encontrar diferencia en la frecuencia de género en ambos grupos de estudio (Figura II). El tiempo de duración de los síntomas fue de 6.7 meses para el grupo de mayores de 10 años con una desviación estándar de 3.54 meses con un tiempo mínimo de duración de 1 mes y un máximo de 13, mientras que para el grupo menor de 10 años de edad fue de 6.24 meses con una desviación estándar fue de 4.5 meses con una duración, se realizó una prueba de t para variables independientes para comparar si existía diferencia entre el tiempo de evolución entre ambos grupos de estudio encontrando una t calculada de .564 con un intervalo de confianza de -1.196 a -1.016 con una p de 0.070.

El grupo de pacientes mayores de 10 años presento sintomas B en el 60.5% de los pacientes, mientras que en tan solo el 38.9 de los paciente del grupo de menores de 10 años se presentaron con estos sintomas, encontrando una diferencia entre ambas poblaciones con una valor de chi de 0.016 a una cola. (figura 4).

En el grupo pacientes mayores de 10 años el sitio de origen primario de la neoplasia fue el cuello en el 95.3% del total de los pacientes, mientras que el mediastino se presento como sitio primario en el 4.7%, sin presentar afectación primaria en la región infradiafragmatica en este grupo de edad, estos datos no mostraron diferencia con el grupo de pacientes menores de 10 años en donde el 89.5% de los pacientes presentaron afección a cuello como sitio primario y el mediastino en 4.5% de los casos, sin encontrar diferencia estadística entre ambos grupos en estos 2 sitios con un valor de chi de 4.070 con un valor de p de .254, sin embargo en este grupo de edad si se encontró afección primario infradiafragmatica en abdomen en el 5.6% de los casos y en la región inguinal en el 3.3% de los casos(figura 5).

En cuanto la afección extranodal esta se presento en el 55.8% de los pacientes mayores de 10 años y en el segundo grupo en el 50.6% con un valor de chi de 4.040 y un valor de p de .254 sin encontrar diferencia entre ambos grupos.(figura 6)

Por lo que respecta a los parámetros clínicos de mal pronostico como la presencia de masa mediastinal mayor al 30% del diámetro total del mediastino esta fue positiva en tan solo el 4.7% del total de pacientes mayores de 10 años y en el 3.4% del grupo de menores de 10 años, sin encontrar diferencia al comparar ambos grupos (chi .130 con un valor de p de .526)(figura 7), por lo que se refiere a la presencia de una adenopatía mayor de 6cm en cuello como causa de mal pronostico esta variable fue positiva en el 30.2% de los casos y en el 28.1% de los casos de cada grupo respectivamente sin encontrar diferencia entre ambos grupos(figura 8).

La variedad histológica más frecuente en el grupo de pacientes mayores de 10 años fue la esclerosis nodular en el 65%, el predominio linfocítico se presento solo en el 2.3%, la depleción linfocítica en 2.3% de los caos y la celularidad mixta en 27.9% de los caos, en el grupo de menores de 10 años la esclerosis nodular también fue la variedad histológica más frecuente con un 55.6%, el predominio linfocítico en el 1.1%, la depleción linfocitaria en el 4.4% y la celularidad mixta en el 37.8%, al comparar ambos grupos por variedad histológica no existen diferencia con un valor de chi de 2.192 y una p de .701 (Fig 9)

En tan solo el 43% de los pacientes del grupo mayor de 10 años se realizo determinación serologica del virus del Epstein Barr y solo fue positivo en el 20.9% de los casos, en el grupo de menores de 10 años la determinación se realizo en el 90% de los casos y fue positivo en el 15% de los casos, en esta variable tan poco se encontró diferencia entre los grupos ya que el valor chi .588 correspondió a una p de .297 (10)

En el grupo de mayores de 10 años el estadio I a represento el 14.6%, estadio II a el 9.8% IIb el 0%, IIIa el 14.6%, IIIb el 31.79%, IV a e l2.4% y IV b el 26.8%, por otro lado en el grupo de menores de 10 años el estadio Ia represento al 20.2%, el estadio Iia al 7.9%, el lib al 4.5%, el 27% de los casos correspondió al estadio IIIa el 21.3% al estadio IIIb, el estadio IV a solo represento al 9% mientras que el estadio IV a solo represento al 10.1% encontrando un estadio más avanzado en el primer grupo con un valor de chi de 12.384 y un valor de p de .034.(figura 11)

La Sobrevida global para ambos grupos fue del 93% a 160 meses (figura 12), y una sobrevida libre de enfermedad para ambos grupos del 94% a 160 meses (figura 13), para el grupo mayor de 10 años la sobrevida global fue del 93% a 160 meses y la sobrevida libre de enfermedad para este grupo de edad fue del 87% a 160 meses, por otro lado en el grupo de menores de 10 años la sobrevida global fue también del 93% a 160% sin embargo la sobrevida libre de enfermedad fue del 94.6% a 160 meses siendo mayor en este grupo principalmente de acuerdo al análisis multivariado a la diferencia entre los estadios entre ambos grupos ya que se encontraron estadios más avanzados en el grupo de mayores de 10 años en comparación con el de menor de 10 años.

DISCUSIÓN

A pesar que los reportes de la literatura anglosajona estipulan que la distribución etarea de la enfermedad de Hodgkin presenta una curva bimodal con dos picos de incidencia, el primero durante la segunda década de la vida a partir de los 15 años y el segundo en adultos de 65 años, el presente estudio demuestra que la enfermedad de Hodgkin tiende a tener una presentación en pacientes cada vez más jóvenes ya que el 67.7% del total de los 133 casos analizados en el presente estudio correspondieron a pacientes menores de 10 años sin embargo dentro de esta población encontramos pacientes hasta de 4 años de edad lo que hace suponer que existen factores asociados a este inicio temprano de la enfermedad en comparación con los pacientes de mayor edad, aunque el objetivo de este estudio no fue conocer estos factores pudimos comprobar que no existen diferencias entre la forma de presentación sitio de afección y sobrevida entre ambos grupos de estudio, sin embargo si encontramos que a pesar de su presentación temprana esto no parece influir en la sobrevida de estos pacientes y que al contrario este grupo de niños presenta una menor frecuencia de síntomas B y son diagnosticados en etapas más tempranas de la enfermedad

Muchas explicaciones se han intentado dar a este patrón de incidencia así como participación de múltiples factores entre los que destacan las influencias socioeconómicas las cuales han sugerido un posible vínculo con un agente infeccioso, en países industrializados, la enfermedad de Hodgkin tiene un pico inicial en adultos jóvenes, mientras que en poblaciones de países subdesarrollado el pico inicial ocurre en la infancia y un segundo pico en la edad adulta (13,18). Existen diversos estudios en los cuales se han encontrado pacientes con enfermedad de Hodgkin que fue precedida por un incremento en la activación el virus de Epstein Barr. (12,13). La presencia de VEB se reporta con mayor frecuencia en Perú, Honduras, que en los Estados Unidos y países europeos. La asociación de VEB en jóvenes fue muy baja en el pico de adultos jóvenes que reportan los países occidentales, por lo que se sugieren otros factores asociados, tales como los ambientales o factores genéticos. Recientemente Goldsby et al (47), sugieren una susceptibilidad genética en las formas de adultos jóvenes de la EH de los hallazgos para EH en gemelos idénticos. Gulley et al (17), Tomita et al (18), reportan la asociación de VEB en pacientes masculinos 54% y para pacientes femeninos 36%, masculinos 76%, y femeninos 31%, respectivamente. Este análisis multivariable sugiere que el sexo fue un factor independiente para la asociación de VEB, sugiriendo que el ambiente hormonal puede afectar la susceptibilidad a VEB.

Con respecto a nuestros hallazgos, a pesar de contar con una población tanto menor a 120 meses, como mayor a esta, en nuestro reporte existe una mayor frecuencia de EH en menores de 10 años, con un porcentaje de 67.7% VS 32.3%, sin embargo no existe una diferencia significativa entre los factores asociados en ambos grupos lo que nos hace suponer que el virus de Epstein Barr se encuentre asociado a edades más tempranas, con respecto al sexo en nuestra muestra de niños menores de 10 años encontramos el siguiente porcentaje 80% masculinos y 18.5% en el sexo femenino, siendo el porcentaje similar en niños mayores de 10 años, 81.2% sexo masculino y 18.2 % en el femenino, con respecto al cuadro clínico 45.9% presentó síntomas B, y el 54.1 % no los presentó. En los niños mayores de 10 años 42.6% presentó síntomas B, y el 23.6% no presentó síntomas B, siendo en los menores de 10 años 57.4% si tuvo síntomas B y el 76.4 no presentó síntomas B. Con respecto al sitio primario de presentación el mas frecuente fue en cuello con un 88.1%, representando un 57.6% para los menores de 10 años, y 30.3% para los mayores de 10 años; siendo el segundo sitio de presentación mas frecuente mediastino.

La edad de distribución que nosotros presentamos es similar a los reportes descritos en Perú, 40% de los pacientes fueron menores de 19 años, con un 46% en niños, existiendo también en este reporte una predilección por el sexo masculino, así como en otros reportes en niños latinoamericanos, en estas series es también más común el subtipo histológico de celularidad mixta, siguiéndole en frecuencia la depleción linfocítica, en contraste con los reportes de Estados Unidos y otros países desarrollados donde predomina la depleción linfocítica (16,3,6,17,18); en nuestro estudio en ambos grupos de edad se reportó un 58.6% para el subtipo esclerosis nodular, siguiéndole el de celularidad mixta con un 34.6%, depleción linfocitaria 3.8%, predominio linfocítico 1.5%, y para los no clasificables corresponde un 1.5%. Con respecto al tratamiento un 87.2% de nuestros pacientes recibió quimioterapia, el 62.3% fue con ABVD+MOPP, 24.5% MOPP y un 6% ABVD. Recibieron radioterapia el 87.5%, siendo menores de 10 años los que recibieron radioterapia un total de 60.8%, y de los mayores de 10 años un 26.7%. Del total de nuestra muestra un 21.1% presentó recaída, 8.3% mayores de 10 años, 12.% en menores de 10 años; siendo el sitio de recaída un 72.7% primario, 18.2% a médula ósea y 9.1% a cadenas linfáticas proximales.

CONCLUSIÓN: La enfermedad de Hodgkin fue más frecuente en pacientes menores de 10 años en nuestro estudio lo que es concordante con la experiencia de otros países en vías de desarrollo a diferencia de lo reportado por los grupos de países desarrollados donde la incidencia más importante se presenta de los 15 a 25 años y a los 65 años, en nuestro estudio no encontramos diferencia entre los grupos de menores de 10 años y los mayores de 10 años excepto que el segundo grupo se ve afectado con mayor frecuencia por síntomas B y presentan estadios más avanzados al momento del diagnóstico lo que repercute en una menor sobrevida libre de enfermedad, por lo que es prescindible interrogarnos sobre que factores están influyendo en una aparición más temprana de la enfermedad de Hodgkin en nuestra población, por lo que es importante determinar que papel juega el virus de Epstein Barr en la génesis tumoral, conocer si existe predisposición genética en este grupo de edad que predisponga esta aparición temprana.

ANEXO 1

Hoja de recolección de datos.

1. folio
2. registro
3. edad
4. genero 0 masculino 1 femenino
5. duración de los síntomas meses
6. presentación clínica
 - 6.1 síntomas B 0 no 1 sí
 - 6.2 sitio primario
 1. cuello
 2. mediastino
 3. abdomen
 4. inguinal.
 - 6.3 campos comprometidos al diagnostica 0 no 1 sí
 1. cuello
 2. mediastino
 3. bazo
 4. ganglios linfáticos abdominales
 5. hígado
 6. medula ósea
 - 6.4 enfermedad extranodal 0 no 1 si
sitio _____
 - 6.5 enfermedad mediastinal mayor 33% de diámetro torácico 0 No 1 si
 - 6.6 adenopatías periféricas mayores de 6 cm 0 no 1 sí
7. Estadificación: 0 no 1 sí
 - 7.1 laparotomía exploradora
 - 7.2 esplenectomía
 - 7.3 hemiesplenectomia
8. variedad histológica:
 1. esclerosis nodular
 2. predominio linfocítico
 3. depleción linfocitaria
 4. celularidad mixta
 5. no clasificable.
9. tratamiento 0 no 1 si
 - 9.1 quimioterapia
 - 9.2 esquema de quimioterapia : 0 no 1 si
 1. ABVD
 2. MOPP
 3. ABVD mas MOPP
 4. OTRO

9.3 Radioterapia 0 No 1 Si

9.4 Dosis de radioterapia _____ Gy

9.5 Campo de radioterapia : 0 No 1 Si

1. cuello
2. mediastino
3. manto
4. hemimanto
5. abdomen

10. Pronóstico:

10.1 fecha de diagnóstico (dd/mm/aa)

10.2 fecha de la última consulta (dd/mm/aa)

10.3 Tiempo meses

10.4 Estado actual:

1. vivo sin actividad tumoral
2. vivo con actividad tumoral
3. abandono sin actividad tumoral
4. abandono con actividad tumoral
5. muerto sin actividad tumoral
6. muerto con actividad tumoral.

10.5 Recaída 0 no 1 si

10.6 tiempo de recaída

1. durante el tratamiento
2. en vigilancia

10.7 sitio de recaída

1. primario
2. cadenas linfáticas proximales
3. médula ósea

10.8 tratamiento de recaída

11. Toxicidad

11.1 No. De hospitalizaciones debidas a efectos del tratamiento

11.2 secuelas de radioterapia 0 No 1 Si especificar

11.3 Secuelas de quimioterapia 0 No 1 Si especificar

12. factores ambientales asociados 0 No 1 Si

1. medio socioeconómico bajo
2. historia de mononucleosis infecciosa Edad

13. síndrome de inmunodeficiencia asociados? 0 No 1 si

Inmunodeficiencia primaria

Inmunodeficiencia secundaria

Uso de inmunosupresores

Figura No 2.
Distribución por Género.

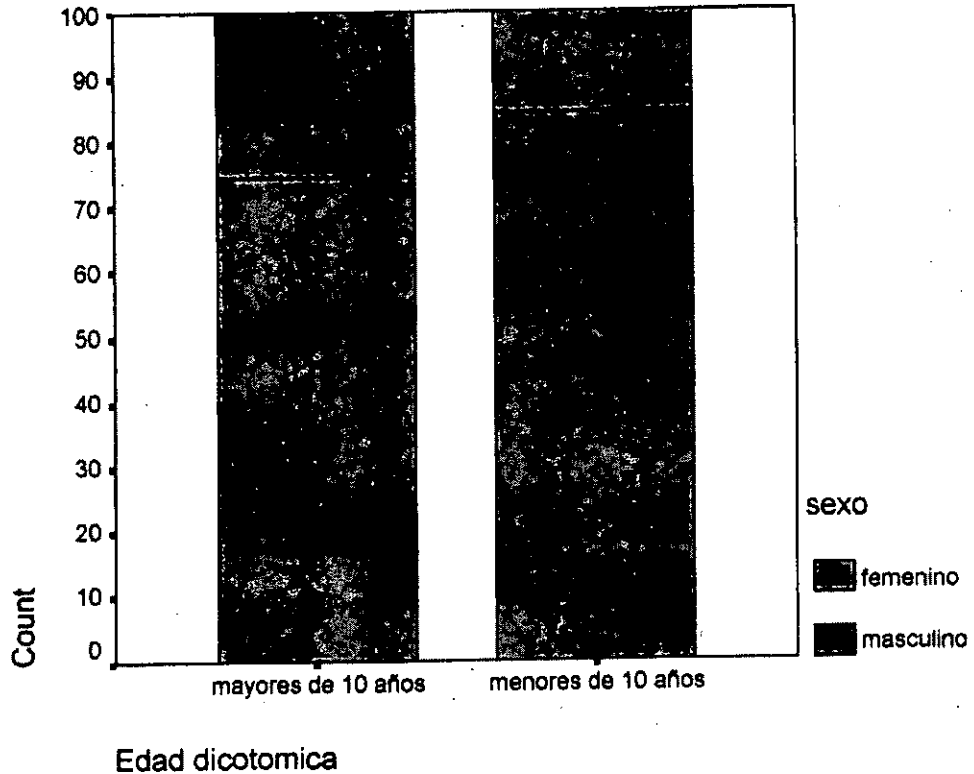


Figura No 4. Presencia de Sintomas B.

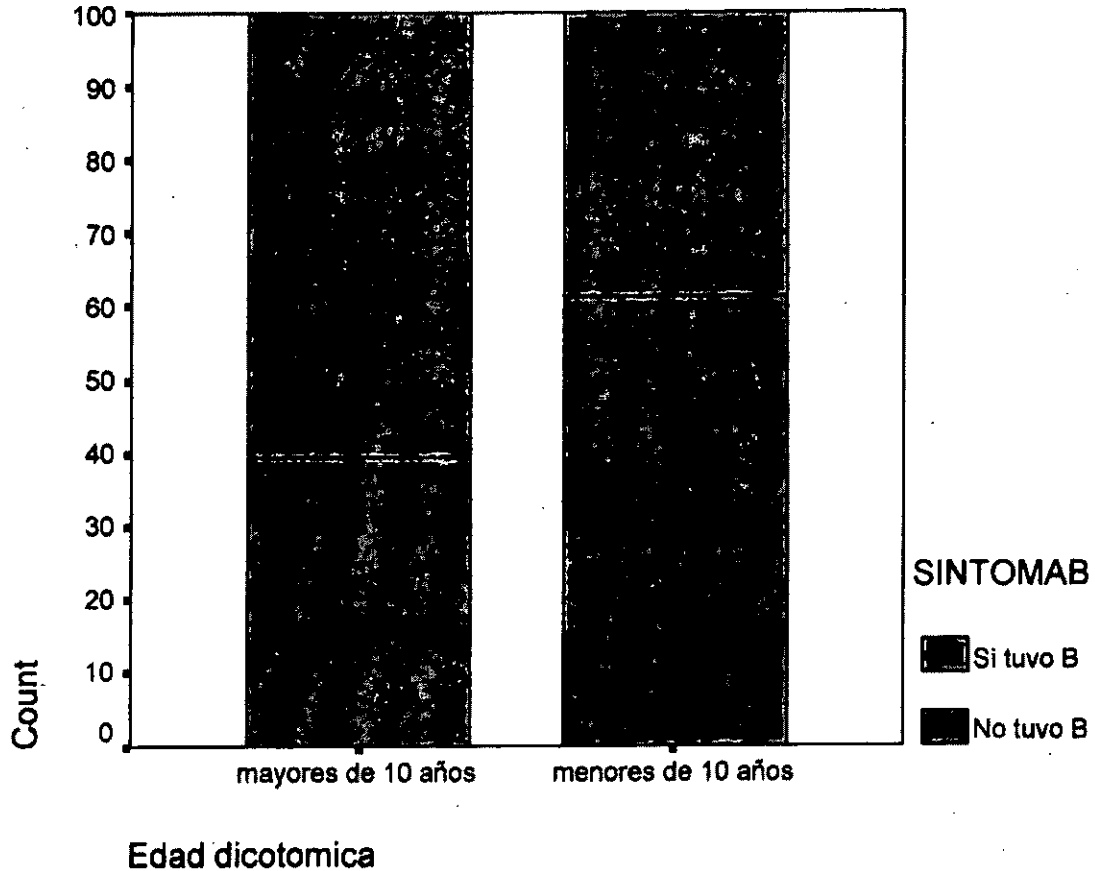


Figura No 5.
Sitio de Presentación Primaria.

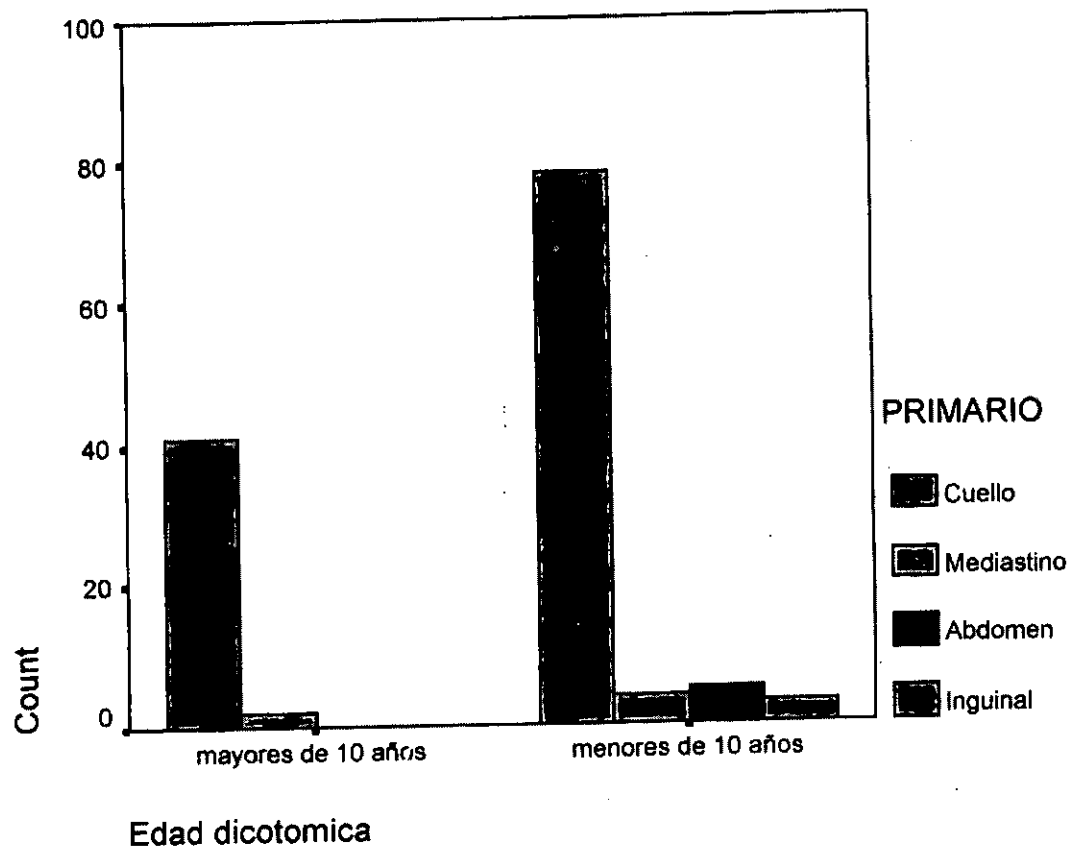
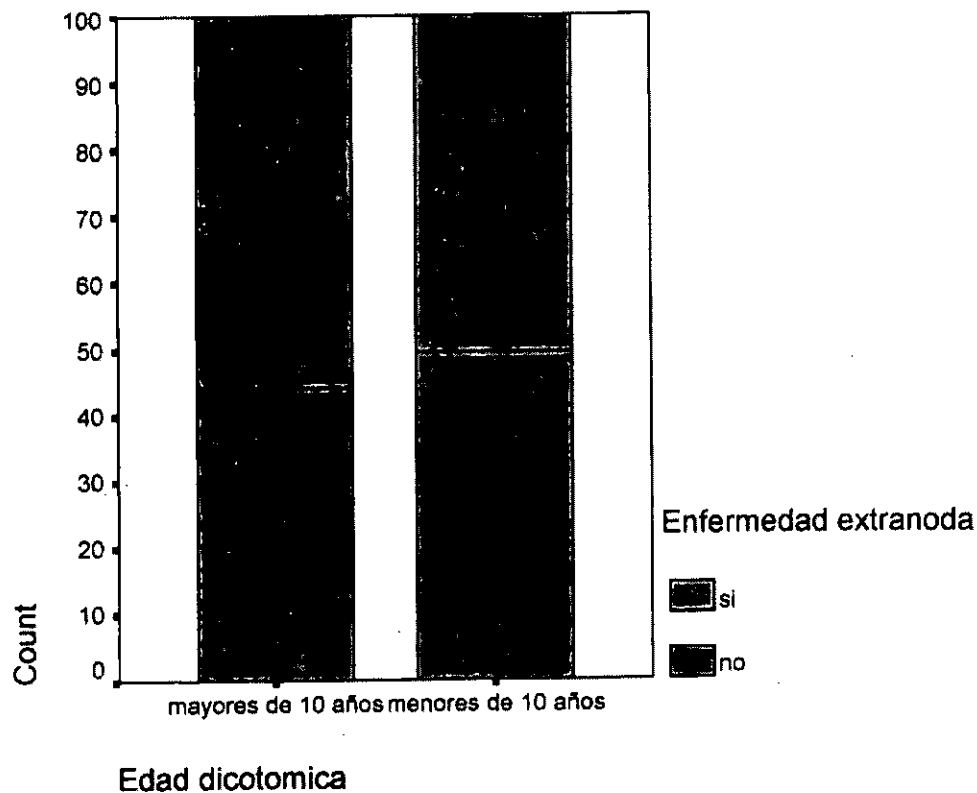
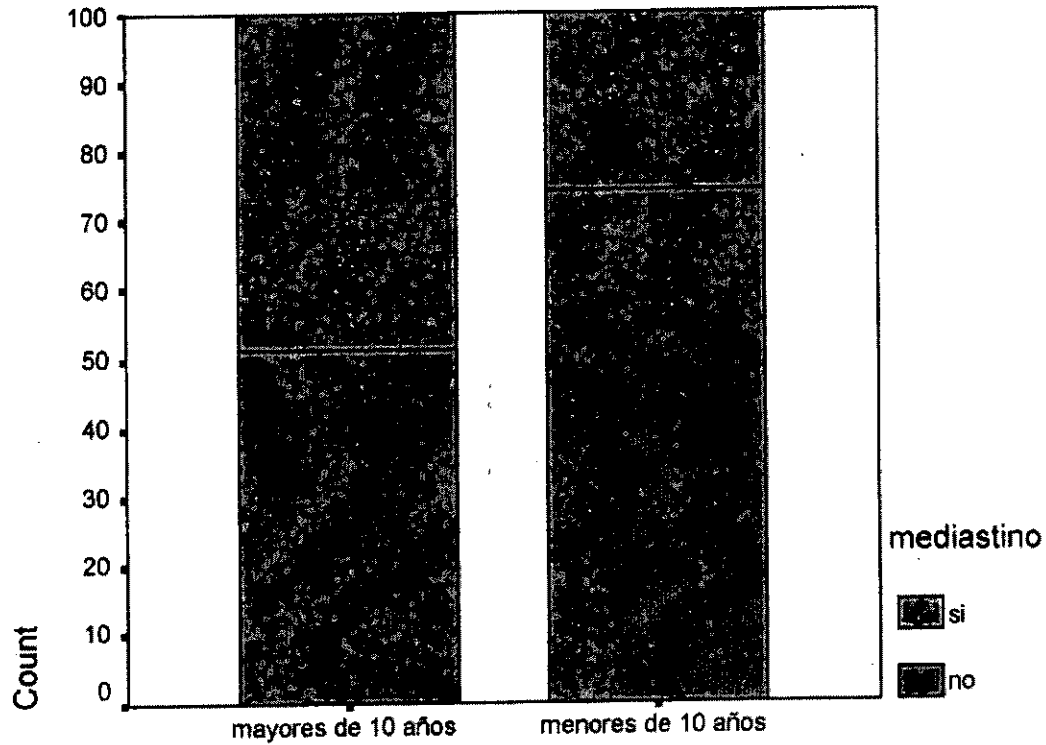


Figura no 6. Enfermedad Extranodal.



EDAD MEDIASTINO



Edad dicotomica

Figura No 8.
Enfermedad Mediastinal mayor al 30%

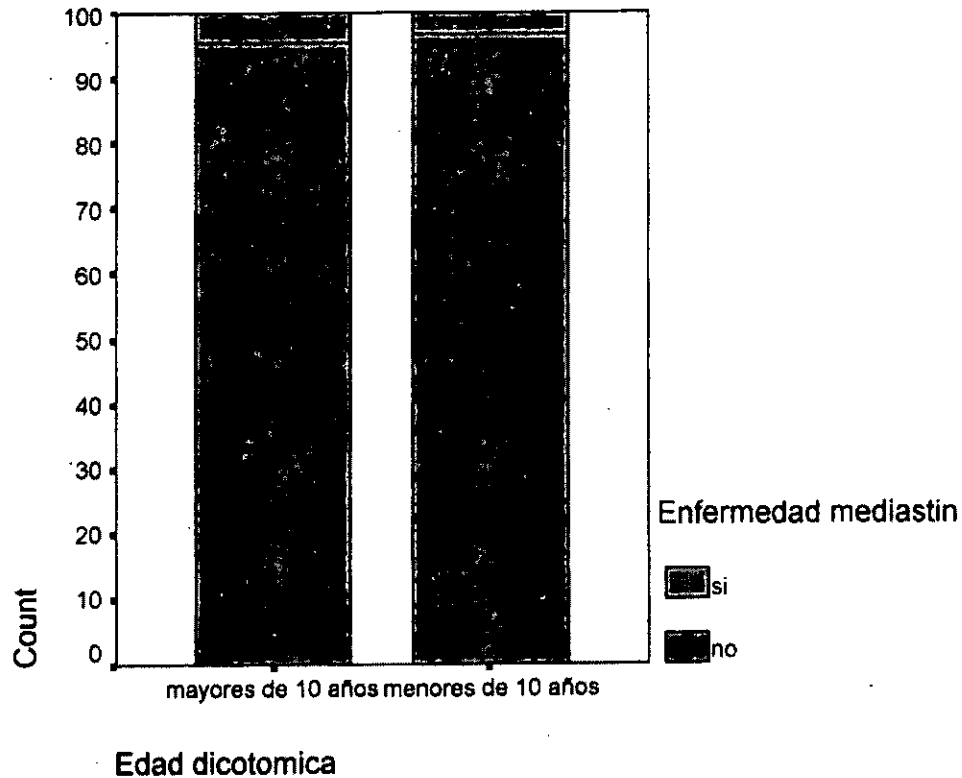


Figura No. 9

Variedad Histologica

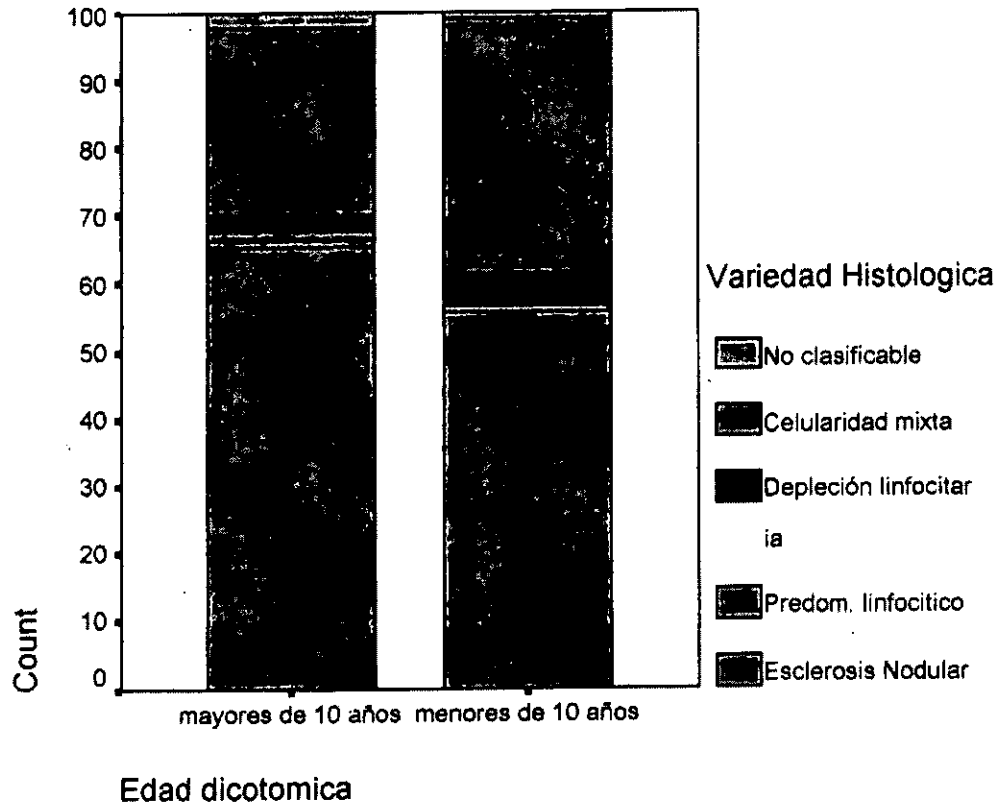


Figura No 10.

Virus de Epstein Barr

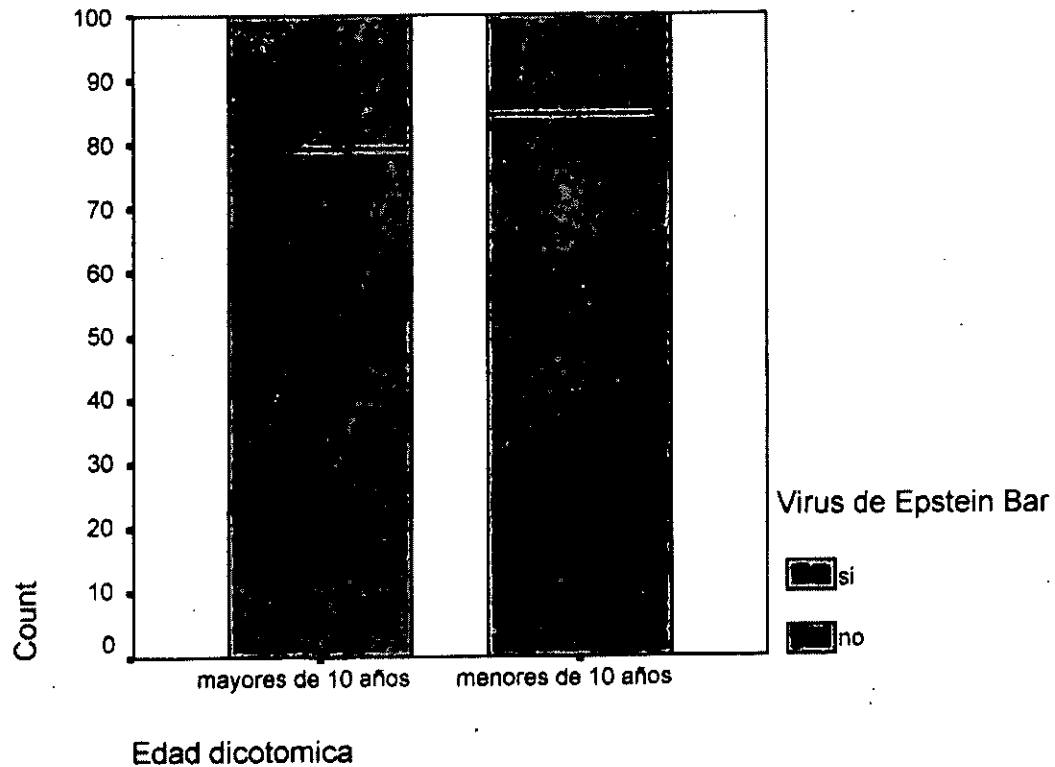


Figura No 11.

Estadio al Diagnostico

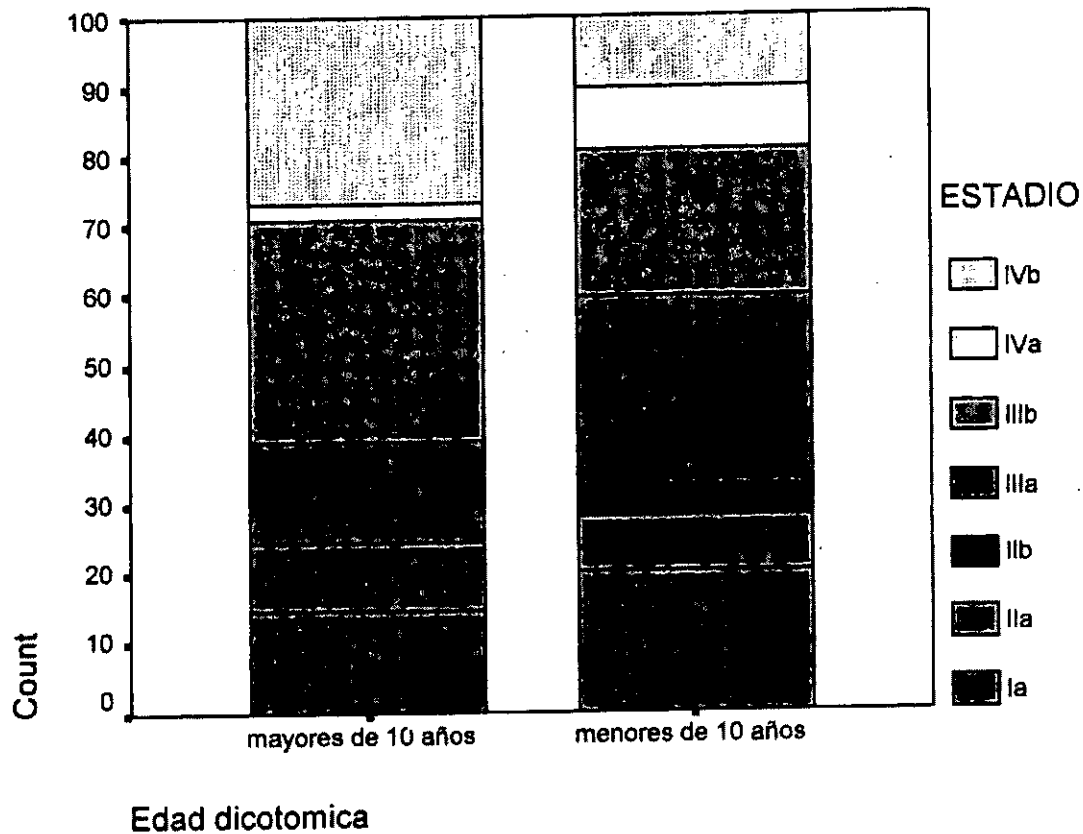


Figura No 12. Sobrevida Global

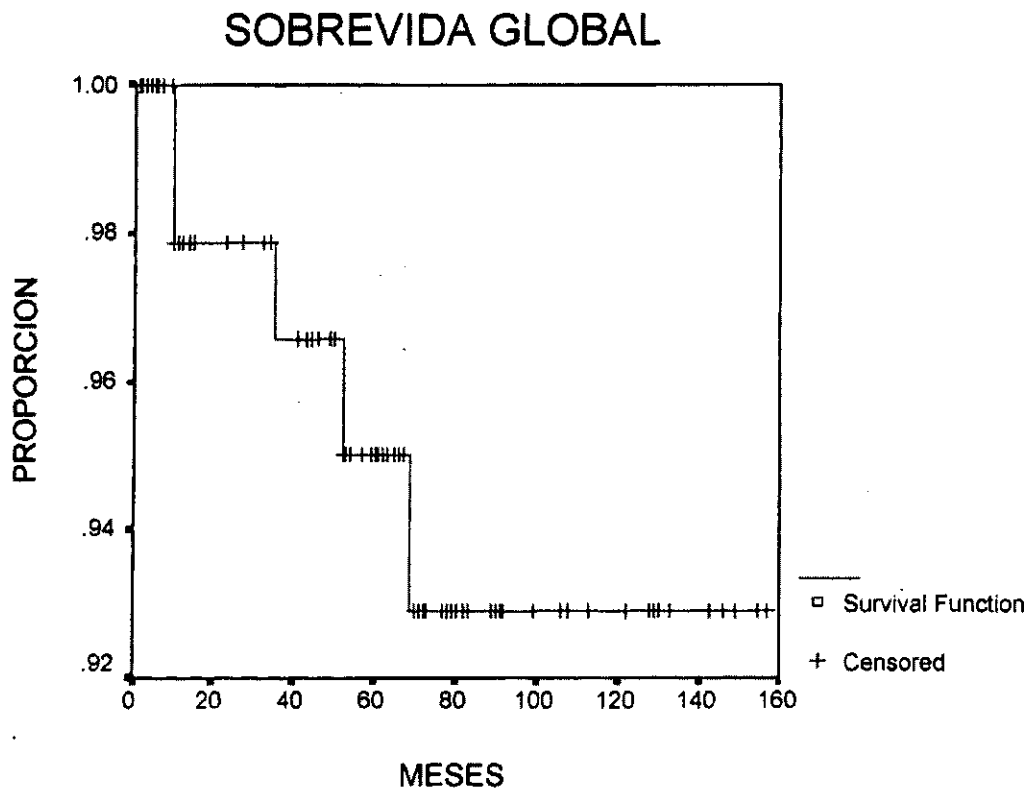
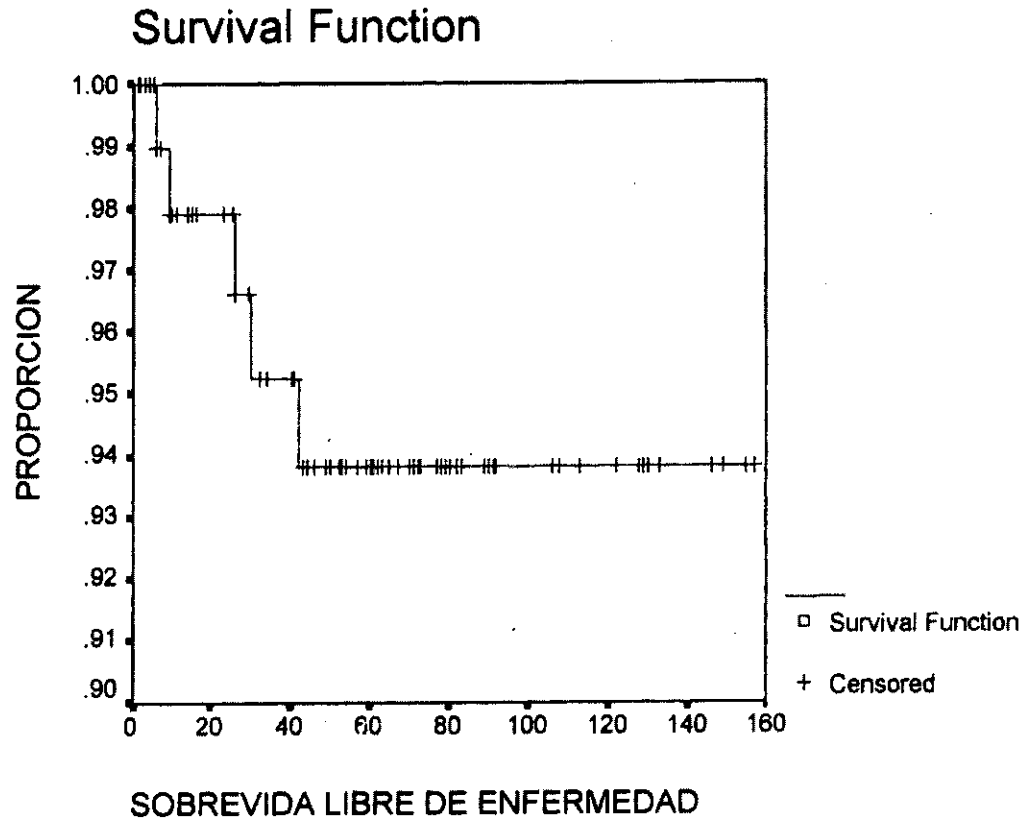


Figura no 13.

Sobrevida Libre de Enfermedad



BIBLIOGRAFÍA

1. Lanzkowky P. Pediatric Hematologic-oncology. Hodgkin's disease. McGraw-Hill Book Company New York, 4:96. 1980
2. Leventhal BG, Donalson SS. Hodgkin's disease. Pizzo PA, Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology. J.B Lippincott Company . Second Ed. Philadelphia; 24:577-95. 1992.
3. Gruffermon SL, Delzel E: Epidemiology of Hodgkin's disease. *Epidemiol Rev* 1984;6: 76-106.
4. Gatti RA, Good RA: occurrence of malignancy in immunodeficiency disease: A literature review. *Cancer* 1971;28: 89-98.
5. Loachim HL, Cooper MC, Hellman GC. Lymphomas in men at high risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS).A study of 21 cases. *Cancer* 1985;56:2831-42.
6. Weiss L, Morohed LA, Wornke RA. Detection of Epstein Barr viral genomes in Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1984;320:502-506
7. Kadin ME. Possible origin of Reed-Sternberg cells from interdigitating reticulum cell. *Cancer Treat Rep* 1982;66:601-608.
8. Diehl V, Van Kolle C, Fonotsch C. The cell origin in Hodgkin's disease. *Semin Oncol* 1982;17:660-72.
9. Goldsby E. R, MD, Carrol LW, MD. The molecular Biology of Pediatric Lymphomas. *J.Ped Hem/Onc* 1998;20(4):282-296.
10. Muñoz N, Davison RJL, Wthouff B, et al. Infectious mononucleosis and Hodgkin's disease. *Int J Cancer* 1978;22:10-3.
11. Mueller Nm Evans A, Harris NL, ET AL. Hodgkin's disease and Epstein Barr virus *N Engl J Med* 1989;320:689-95
12. Weiss LW, Chen Y-U, Liu X-F, et al. Epstein Barr and Hodgkin's disease. *Am J Pathol* 1991;139:1259-65
13. Ambinder RF, Browning PJ, Lorenzana I, et al. Epstein-Barr virus and childhood Hodgkin's disease in Honduras and the United States. *Blood* 1993;81:462-7
14. Jarret RF, Gallagher A, Jones DB, et al. Detection of Epstein-Barr virus genomes in Hodgkin's disease: relation to age. *J Clin Pathol* 1991;44:844-8..
15. Shankar A, Ashley S. Does histology influence outcome in childhood Hodgkin's disease? Results from the United Kingdom Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1997;15(7):2622-30
16. Chang KL, Albuja PF, Chen YY, et al. High prevalence of Epstein Barr virus in the Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease occurring in Peru. *Blood* 1993;81:496-501...
17. Gulley ML, Eagan PA, Quitanilla-Martínez L, et al. Epstein Barr virus DNA is abundant and monoclonal in the Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease: Association with mixed cellularity subtype and Hispanic American Ethnicity. *Blood* 1994;83:1595-602.
18. Tomita Y, Ohsawa M, Kanno H, et al. Epstein Barr virus in Hodgkin's disease in Japan. *Cancer* 1996;77:186-92.

19. Razzouk B, Gan Y, Mendonca C et al. Epstein Barr virus in pediatric Hodgkin's disease: age and histotype are more predictive than geographic region. *Med Pediatric Oncol* 1997;28:248-54.
20. Strumb SB, Rappaport H: interrelations of histological types of Hodgkin's disease. *Arch Pathol* 1971;91: 127-134.
21. Smith KL, Rivera G: Comparison of clinical course of Hodgkin's disease in children and adolescent. *Med Pediatric Oncol* 1976;2:361-370.
22. Rostack RA, Siegelman SS, Lenhard RE, Whorom MD, Order SE: thoracic CT scanning for mediastinal Hodgkin's disease: results and therapeutic implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983;9:451-457
23. Cline MJ, Berlin N: Anemia in Hodgkin's disease. *Cancer* 1963;16:526-532.
24. De Carbone PT. (Symposium Ann-Arbor). Staging in Hodgkin's disease. *Cancer Res* 1971;31:1707.
25. Devita VT Jr, Serpick AA, Carbone PP: Combination chemotherapy and the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1970;73:881-895 .
26. Longo DL, Young RC, Wesley M, et al: Twenty years of MOPP therapy of Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*, 1986 4:1295-1306.
27. Lange B, Littman P. Management of Hodgkin's disease in children and adolescents. *Cancer* 1983; 51:1371-1377.
28. Young RC, Canellos GP, Chabner BA, et al: Maintenance chemotherapy for advanced Hodgkin's disease.
29. Santoro A, Bonadonna G, Valagussa P, et al: Long-term results of combined chemotherapy-radiotherapy approach in Hodgkin's disease: Superiority of ABVD plus radiotherapy versus MOPP plus radiotherapy. *J Clin Oncol* 1987;5:27-37.
30. Sherins RJ, De Vita VT. Effect of drug treatment for lymphoma on male's reproductive capacity. *Ann Intern Med* 1973;79:216-220.
31. Bonadonna G, Valagussa P, Santoro A: Alternating non-cross-resistant combination chemotherapy or MOPP in stage IV Hodgkin's disease. A report of 8 years results. *Ann Intern Med* 1986;104:739-746.
32. Hudson MM, Greenwald C, Thompson E, William J, Marina N, Fairclough D, et al. Efficacy and toxicity of multiagent chemotherapy and low dose involved field irradiation in children and adolescent with Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1993;11:100-8
33. Sear JD, Greven L, Ferre Cr, D'Angostino RB. Definitive irradiation in the treatment of Hodgkin's disease. *Cancer*;1997;79:145-51
34. Rivera-Luna, Leal-Leal, Cárdenas-Cardós. A survey of 4,076 children with Cancer. Certain Epidemiological aspects from a single institution. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1996; 53(12):598-604 30.
35. Hunger S, Link M, ABVD/MOPP and low dose involved-field radiotherapy in pediatric Hodgkin's disease: the Stanford Experience . *J Clin Oncol* 1994;12 (10):2160-6.
36. Shankar A, Ashley S. Does Histology influence outcome in childhood Hodgkin's disease? Results from the United Kingdom Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1997;15(7):2622-
37. Mauch P, Kalish L, Marcus K, Second malignancies after treatment for laparotomy Staged IA-IIIB Hodgkin disease: Long term analysis of risk factors and outcome. *Blood* 1996;87 (9):3625-32.

38. Pizzo-Poplak Hodgkin disease Principles and Practice of Pediatric Oncology; second ed: 577-594 JB Lippincott Co Philadelphia.
39. Weiner N, Leventhal B, Brecher M. Randomized Study of intensive MOPP/ABVD with or without low dose total nodal radiation therapy in the treatment of stages IIB,IIIA2, IIIB and IV Hodgkin's disease in Pediatric Oncology Group Study. J Clin Oncol 1997;15 (8):2769-79.
40. Wolden S, Lamborn K, Cleary S. Second Cancers following pediatric Hodgkin's disease. J Clin Oncol 1998;16 (2):536-44.
41. Weiner MA, Leventhal BG, Marcus R, Brecher M, Ternberg J, Behm FG. Intensive chemotherapy and low dose radiotherapy for the treatment of advanced stage Hodgkin's disease in pediatric patients A pediatric Oncology group Study. J Clin Oncol 1991;1591-98.
42. Schellong G, Wanke-Landerh AK, Lagermann HJ, Riehm HJ, Bramswig J, Ritter J Prediction of splenic involment in children with Hodgkin's disease Cancer 1986;57:2049-56.
43. Kennedy BJ, Loeb V, Peterson V Donegan W, Natarajan N, Mettlin C, Survival in Hodgkin's disease by stage and age. Med Ped Oncol 1992;20:100-104.
44. Connors JM, Klimo P: MOPP/ABVD hybrid chemotherapy for advanced Hodgkin's disease. Semin Hematol 1987;24:35-40
45. Viviani S, Bonnadonna G, Santoro A et al: alternating vs. hybrid administration of MOPP/ABVD in Hodgkin's disease. Proc Am Soc Clin Oncol, 1990;9:254-abstrc
46. Wagener DJT, Burgers JMV, Dekker AD, et al: Sequential non-cross-resistant chemotherapy regimens (MOPP and CAVMP) in Hodgkin's disease IIIB and IV. Cancer 1983;52:1558-62
47. Dionet C, Oberlin O, Habrand JL, Vilco J, Madelain M, Dotou L, et al. Initial chemotherapy and low dose radiation in limited fields in childhood Hodgkin's disease. J Rad Oncol Bio Phys 1988;15:341-6