



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
PEDIATRÍA

**“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, HISTOLÓGICAS Y TRATAMIENTO DE
LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE HODGKIN
EN HOSPITAL PEDIÁTRICO MOCTEZUMA”.**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN DESCRIPTIVO RETROSPECTIVO

PRESENTADO POR DR. VÍCTOR ALARCÓN QUEZADA

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

DIRECTORES DE TESIS DR. FRANCISCO JAVIER ÁLVAREZ RODRÍGUEZ
DRA. ELVA JIMÉNEZ HERNÁNDEZ
DR. JAVIER LOPEZ CASTELLANOS

-2011-



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.

**“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, HISTOLÓGICAS Y TRATAMIENTO DE
LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE HODGKIN
EN HOSPITAL PEDIÁTRICO MOCTEZUMA”.**

Autor: Dr. Víctor Alarcón Quezada.

Vo. Bo.
Dr. Luis Ramiro García López

Titular del Curso de Especialización en
Pediatría

Vo. Bo.
Dr. Antonio Fraga Mouret

Director de Educación e Investigación

**“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, HISTOLÓGICAS Y TRATAMIENTO DE
LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE HODGKIN
EN HOSPITAL PEDIÁTRICO MOCTEZUMA”.**

Autor: Dr. Víctor Alarcón Quezada.

Vo. Bo.

Dr. Francisco Álvarez Rodríguez
Medico Adscrito Hospital Pediátrico Moctezuma
Jefe de servicio del área de Oncología

Dra. Elva Jiménez Hernández
Medico Adscrito Hospital Pediátrico Moctezuma
Jefe de servicio del área de Oncología

Dr. Javier López Castellanos
Medico Adscrito Hospital Pediátrico Moctezuma
Jefe del servicio de Terapia Intensiva Pediátrica

AGRADECIMIENTOS

Dios te doy gracias por permitirme llegar hasta donde estoy y llenar de dicha y felicidad mi vida, por darme los padres y hermanos que tengo, así como amigos y maestros que encontré en esta profesión.

Gracias a mi papá Víctor Alarcón Navarrete y a mi mamá Dulce Quezada por su amor, apoyo, confianza y tolerancia que me han brindado, Son el motor de mi vida.

Abraham e Isaac Alarcón Quezada gracias por simplemente existir por ser una parte de mi, por saber que siempre puedo contar con ustedes para lo que sea y que podrán contar conmigo hasta el fin.

Gracias papi Pepe y mami Rosita por ser mis abuelos.

Tía Conchita por quererme como a un hijo y cuidarme desde el cielo te agradezco.

Gracias a mi maestro: Dr. Javier López Castellanos porque al igual que mis padres me ha brindado el apoyo y confianza cariño y respeto que solo un padre puede dar.

A mis asesores de tesis: Dr. Francisco Álvarez Rodríguez, y Dra. Elva Jiménez Hernández, por soportarme.

Gracias mis profesores: Dra. Berenice Flores, Dr. Rodolfo Rodríguez, Dra. Lourdes Romero "Tía", Dr. Alonso Gómez "Amigo y Hermano", por formarme como pediatra.

Y por último gracias a mis amigos los que partieron pronto Mauro, Roberto y Benja, y los que siguen conmigo: Jessica McCartney Prudence Rosas , Liliana "lil" y a tu familia" Nancy Karina "Doctorcita" Nuria "Hermana Warner" , Mari "Bunbury palomita", Alinna Jackson Sandra "Amortz" y gracias mis mosqueteros tres años después: Mary Hernández Bunbury, Luis García Gallagher, Nancy Medina "Nan" y Marco Zepeda "tito"

Gracias Universidad Nacional Autónoma de México por mi formación desde la preparatoria "Goya".

ÍNDICE

CAPITULO I

INTRODUCCION.....1

CAPITULO II

MATERIAL Y MÉTODOS..... 20

CAPÍTULO III

RESULTADOS.....23

CAPITULO IV

DISCUSION Y CONCLUSIONES.....27

CAPITULO V

REFERENCIAS BLIOGRÁFICAS.....33

ANEXO

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

Los linfomas son neoplasias malignas que se dividen en Enfermedad de Hodgkin (EH) y Linfoma No-Hodgkin (LNH). En ambos hay acúmulos de células anormales reemplazando la arquitectura del tejido linfoide, las células de Reed-Sternberg (RS) que caracterizan a la EH y los acúmulos nodulares o difusos de linfocitos inmaduros, o en casos excepcionales por histiocitos, para el LNH ⁽¹⁾

La Enfermedad de Hodgkin fue el primer linfoma descrito desde 1832 por Sir Thomas Hodgkin y aún no se sabe con certeza la célula de origen ⁽¹⁾. Las características por epidemiología de la EH sugieren que su etiología podría variar por la edad en la presentación. La exposición intensa a menor edad a un agente infeccioso podría incrementar el riesgo para la EH en los niños. Por estudios en epidemiología, serología y biología molecular se ha atribuido que EH es una complicación tardía de la infección causada por el virus Epstein-Barr (VEB). La incidencia del VEB asociado con la EH varía de acuerdo a la edad, al sexo, a la raza, al subtipo histológico y aún con el nivel económico de la región. La asociación VEB y EH es de 93% en los asiáticos, 86% en los hispanos, 46% en los blancos y 17% con los africanos. La expresión del VEB entre los subtipos histológicos se encuentra en arriba del 96% en pacientes con histología celularidad mixta, en el 34% de los casos de esclerosis nodular y en el 10% del predominio de linfocitos. Se ha encontrado

la asociación de EH y VEB en 40%-50% de los casos en países desarrollados y en 67%-70% en México ⁽³⁻⁶⁾. Es probable que las células RS y su asociación con otras células mononucleares pequeñas y anormales, junto con las células inflamatorias encontradas, sean la respuesta de hipersensibilidad del huésped y la proporción entre éstas es lo que determina la evolución de la enfermedad.

Hay reportes de casos de EH familiar que apuntan la predisposición genética o la exposición común a un agente etiológico. Estudios en las familias afectadas han sugerido una asociación incrementada de EH con antígenos leucocitario humano (HLA) específicos. Otros factores etiológicos incluyen inmunodeficiencias como la ataxia telangiectasia, otros agentes infecciosos como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y agentes iatrogénicos (7).

La EH en la mayoría de los casos es un tumor localizado al cuello que se disemina por vía linfática en una distribución de arriba hacia abajo y que después de un tiempo variable puede instalarse en tejidos no linfoides. La historia natural de la enfermedad y su respuesta al tratamiento para niños, adolescentes y adultos es similar, sin embargo los niños tienen mayor oportunidad de enfermedad en estadios localizados y por lo mismo es mejor el pronóstico, esto cuando son correctamente estadificados y tratados. El tratamiento del mismo estadio entre un caso de niño y uno de adulto es diferente, ya que debe recordarse que los niños están en crecimiento y que el tratamiento podría dejarles secuelas graves permanentes ⁽¹⁾.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

EPIDEMIOLOGÍA

Para el cáncer en niños en México los linfomas ocupan el segundo lugar en frecuencia, después de las leucemias agudas y la proporción de casos entre EH y LNH es en práctico de 1:1 ⁽⁸⁾. La EH tiene picos máximos entre los 5 y 10 años de edad y entre los 10 y 15 años de edad, es rara en menores de 5 años de edad y extraordinariamente rara en menores de 3 años de edad, su incidencia es progresivamente mayor hasta la adolescencia y ocurre en adultos jóvenes. En niños la proporción varón: mujer llega a ser hasta 5:1 y cambia a 1.5:1 entre adolescentes y adultos jóvenes.

TIEMPO DE EVOLUCIÓN

La historia de la enfermedad es de semanas, meses y años.

SÍNTOMAS

Tumor principalmente cervical, unilateral, en un 70% de los casos; predomina el lado derecho, o ganglios arriba de la clavícula. Fiebre en un 30% de los casos, sin patrón característico, por la tarde o por la noche, arriba de 38°C, con picos de 39°C-40°C, sudoración abundante y escalofríos. La fiebre de Pel Ebstein cuando se presenta dura varios días y desaparece por periodos semejantes, es propia para adultos y rara en niños. Pérdida de peso o no ganan peso, por decaimiento o pérdida del apetito cuando la EH progresa, y es importante si se pierde un 10% o más del peso habitual o del esperado en un periodo menor de 6 meses. Prurito en un 25% de los casos. La presencia de síntomas se marca con el sufijo B y su ausencia con A ya que dan valor

pronóstico. Tos no productiva y síntomas de compresión traqueal o bronquial, solo en la mitad de los pacientes, donde además del cuello tienen crecimiento ganglionar paratraqueal o traqueobronquial y aunque raro el mediastino anterior podría ser la manifestación tumoral primaria o única, acompañado de datos del síndrome de compresión de la vena cava superior. Dolor abdominal por presentación subdiafragmática en aproximadamente 3% de los casos.

SIGNOS

Tumor por ganglios crecidos, confluentes, con consistencia como de hule, móviles, casi siempre no dolorosos, o con ganglios palpables arriba de la clavícula. Para los niños, aún los que están sanos, es fácil y común palpar ganglios a todos los niveles, mismos que casi siempre son reactivos y no tumorales, por lo que es prudente advertir al clínico que los podría mal interpretar como una diseminación de la EH, aquí habría que valorar una biopsia, sobretodo en ganglios mayores de 3 cm. de diámetro, ya que va de por medio elegir el tratamiento correcto y un mejor pronóstico. Esplenomegalia y hepatomegalia ocurren en un 10% a 30% de los pacientes y podría ser por infiltración neoplásica, sobre todo si el crecimiento visceral es grande y si hay a la vez alteraciones hematológicas o bioquímicas. Excepcionalmente la EH se presenta como tumor abdominal palpable. Dificultad para respirar cuando hay compresión de la vena cava superior, con hinchazón de la cara, huecos supraclaviculares, ingurgitación de los vasos sanguíneos de las axilas y mitad superior del tórax, y asfixia.

EVOLUCIÓN

Sin tratamiento la historia casi siempre es indolente, pueden pasar meses o hasta años, según el tipo histológico, hasta que finalmente invade médula ósea, pulmón, cerebro, tubo digestivo y tardíamente la piel, por falla de estos órganos pueden ocurrir complicaciones y la muerte ⁽⁹⁻¹²⁾.

ESTUDIOS HEMATOLÓGICOS

La biometría hemática se espera normal casi siempre en enfermedad localizada, pero al progresar la EH puede haber anemia microcítica e hipocrómica, asociada a deficiencia de hierro, por un depósito excesivo en hígado y bazo, y/o por la poca capacidad de fijación, con niveles séricos bajos del hierro. En el 1% de los casos hay anemia hemolítica, que podría ser severa, con reticulocitosis y la prueba de Coombs positiva, también puede haber anemia por disminución en la sobrevivencia de los eritrocitos, en parte por secuestro en el bazo. La velocidad de sedimentación globular eritrocitaria está elevada como manifestación de enfermedad activa. La eosinofilia es lo más frecuente y en una tercera parte hay leucocitosis con neutrofilia. El número de plaquetas es normal ó aumentado en etapas tempranas y hay plaquetopenia en etapas tardías. La púrpura trombocitopénica como síndrome raro, podría presentarse al diagnóstico, durante o después del tratamiento. Las citopenias ocurren casi siempre por progresión de la enfermedad, pero ninguna por sí sola habla de invasión a la médula ósea (MO) excepto la neutropenia. La invasión a MO debe investigarse por biopsia nunca por aspirado. Es raro, pero en algunos

pacientes se presenta hiperesplenismo sintomático con anemia, leucopenia y trombocitopenia ⁽¹³⁾.

El origen de la célula maligna en EH aún no está firmemente establecido, se sabe que la RS es positiva para anticuerpos monoclonales que expresan activación celular, pero marcadores definitivos de las líneas de linfocitos T o B no han sido demostrados excepto en la variedad de predominio de linfocitos donde las células RS claramente son del tipo de linfocitos B. Las células RS son positivas para expresar antígenos de la clase II o complejo de histocompatibilidad mayor y receptores del fragmento Fc de la IgG pero no fagocíticos, expresan CD15, CD25 (receptor de Interleucina II) y receptor de transferrina. Anticuerpos monoclonales que detectan antígenos de activación del grupo CD30, por ejemplo Ki1, reaccionan con células de Hodgkin y también con algunos linfomas de alto grado de malignidad de células T, linfocitos T activados y líneas de células B transformadas por el VEB. Rearreglos genéticos de inmunoglobulinas monoclonal han sido demostrados en un pequeño número de casos pero no han sido los típicos rearreglos de las cadenas ligera y pesada para los tumores de células B. Es probable que la célula maligna genotípicamente sea una célula linfoide temprana aunque fenotípicamente ha desarrollado algunos marcadores tardíos ⁽¹⁴⁾.

ESTUDIOS BIOQUÍMICOS

Hay varias anormalidades inespecíficas, como niveles séricos elevados de inmunoglobulinas, cobre, ferritina y zinc; hierro sérico bajo. No hay un marcador tumoral específico, la velocidad de sedimentación globular

eritrocitaria, el hierro y el cobre sérico medidos periódicamente sirven como seguimiento para predecir remisión y recaída, pero hay que saber interpretarlos, sobre todo cuando además hay infección y pueden dar falsas positivas de actividad tumoral. La fosfatasa alcalina sérica elevada es otro indicador inespecífico de enfermedad activa, pero suele estar elevada en niños por crecimiento óseo normal, por lo que debe ser comparada con los rangos normales para la edad. En un 30%-40% de los casos hay deshidrogenasa láctica elevada y puede asociarse con un pronóstico pobre. Las pruebas de función hepática podrían estar alteradas por invasión tumoral al hígado o por compresión ganglionar tumoral al tracto biliar. La anorexia y la desnutrición en pacientes no tratados pueden provocar albúmina sérica baja, pero el 1% de los niños enfermos podrían tener proteínas séricas bajas por un síndrome nefrótico idiopático que se presenta varios años antes del linfoma y que desaparece con el tratamiento exitoso de la malignidad ^(13,14).

ESTUDIOS CITOGENÉTICOS.

En la EH por análisis citogenético han sido demostradas clonas aberrantes en una minoría de los casos estudiados, si son detectadas, las metafases aberrantes muestran principalmente aberraciones cromosómicas complejas con una variedad de defectos estructurales y numéricos; los numéricos comúnmente están dentro del rango de la diploidia o triploidia, en la mayoría de los casos solamente metafases normales han sido encontradas, esto posiblemente se explica por el bajo número o la baja actividad de proliferación de las células tumorales, pero es cuestionable si los cariotipos

normales realmente corresponden a las células RS y de Hodgkin patognomónicas. Por técnicas de biología molecular hay estudios que indican que las células malignas muestran regularmente aberraciones cromosómicas en número y que los números de cromosomas están siempre en el rango de hiperdiploidia ^(15,16).

ESTUDIOS INMUNOLÓGICOS

Los pacientes con EH no tratados, frecuentemente presentan infecciones raras como tuberculosis, herpes zoster, citomegalovirus y hongos como *Criptococos* y *Cándida*, tienen respuesta leve o nula a pruebas intradérmicas de hipersensibilidad como la tuberculina (PPD), histoplasma y *Cándida* sp. Se ha encontrado linfopenia con reducción en el número de los linfocitos CD4 circulantes e in vitro no tienen una respuesta normal a la estimulación con fitohemoaglutinina. Se supone que la sobreestimulación del sistema inmune por un antígeno desconocido, probablemente el agente causal es la explicación. Los linfocitos T cooperadores podrían liberar modificadores biológicos que provocan la fiebre, anorexia, prurito y sudoración nocturna. Otra posibilidad podría ser que la enfermedad ocurre en individuos con previa función inmunológica anormal ^(13, 14, 17, 18).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la EH se basa en la historia clínica y se confirma por biopsia que siempre será de los ganglios del tumor principal, con un tejido debidamente fijado, de cortes finos y una buena tinción de hematoxilina-eosina.

La célula RS propia de la malignidad, es grande con citoplasma abundante y ligeramente eosinofílico, con cromatina condensada en la membrana nuclear, con dos o más núcleos, el nucleolo es prominente, con una imagen en espejo (como ojos de “búho”). Además hay una mezcla de mononucleares anormales y pequeños (también llamadas células de Hodgkin), con células reactivas que son linfocitos, plasmáticas, neutrófilos, eosinófilos y macrófagos, con fibrosis variable. El diagnóstico diferencial incluye todas las causas de adenitis que son comunes en niños como infección por estafilococos o estreptococos, mycobacterias, mononucleosis infecciosa, citomegalovirus, reacción postvacuna, toxoplasmosis; coccidiomicosis e histoplasmosis si existiera el antecedente epidemiológico de vivir en regiones con cavernas; con otras malignidades como las histiocitosis que ocurren principalmente en niños pequeños, el LNH primario de ganglios que es raro en pediatría, en ambas los ganglios suelen ser bilaterales y hay que recordar que EH casi siempre es unilateral, además que LNH tiene un crecimiento más rápido y frecuentemente causa niveles séricos elevados de ácido úrico o deshidrogenasa láctica. Excepcionalmente, en el tejido se podría hallar una metástasis del carcinoma nasofaríngeo o del neuroblastoma, con un primario “desconocido” o también un sarcoma de las partes blandas. ⁽⁹⁻¹²⁾.

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA

Fue propuesta en Rye, Nueva York, Estados Unidos, desde 1965 y aún sigue vigente. Tiene valor pronóstico e incluye 4 categorías, la de mejor pronóstico es la variedad de predominio de linfocitos y el peor pronóstico es la

variedad de depleción de linfocitos. En niños mexicanos con EH es más frecuente la variedad de celularidad mixta hasta en el 60% de los casos diferente a los Estados Unidos donde la tendencia a predominar es la variedad esclerosis nodular.

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE LA ENFERMEDAD DE HODGKIN:

1. PREDOMINIO DE LINFOCITOS: hay escasas células RS y abundantes linfocitos maduros. Se presenta en patrones nodular y difuso.
2. ESCLEROSIS NODULAR: lo característico es la “célula lacunar” una variante de la RS y bandas gruesas de colágena desde la cápsula del ganglio hasta formar nódulos del tejido anormal.
3. CELULARIDAD MIXTA: aquí la arquitectura del ganglio está perdida y hay abundantes células RS, eosinófilos, plasmáticas, linfocitos e histiocitos normales.
4. DEPLECIÓN DE LINFOCITOS: en el patrón “reticular” predominan las RS y escaso número de linfocitos. En el patrón de “fibrosis difusa” el ganglio está sustituido por tejido conectivo desorganizado con pocos linfocitos, en éste las RS podrían ser escasas.

Cabe mencionar que en diversos textos de anatomopatología se le identifica a esta clasificación como características biológicas de la Enfermedad de Hodgkin.

ESTADIFICACIÓN CLÍNICA

El abordaje de todo paciente con EH confirmada por un reporte de patología es el siguiente:

1. La historia clínica con un interrogatorio dirigido a buscar síntomas B y en el examen físico medir y consignar en el expediente todas las áreas tumorales.
2. La biometría hemática completa; con reticulocitos y prueba de Coombs si hubiera anemia.
3. Los marcadores tumorales no son específicos, e incluyen las mediciones en suero de: cobre, hierro, deshidrogenasa láctica, fosfatasa alcalina y velocidad de sedimentación globular.
4. Las pruebas de función renal, de función hepática, electrolitos séricos y examen general de orina y de ser posible medir las inmunoglobulinas séricas.
5. La biopsia de médula ósea, recomendada para todos los niños excepto en aquellos con Etapas IA/IIA.
6. Radiografías de tórax, simple y lateral, para detectar ganglios tumorales mediastinales y/o invasión pulmonar o pleural.
7. Tomografía computada (TC) de tórax y de abdomen, hasta el hueco pélvico, para buscar ganglios crecidos y/o invasión de vísceras, para dibujar los sitios primarios de invasión neoplásica y que sirva como medición de respuesta al tratamiento. La Resonancia Magnética Nuclear (RMN) no ofrece mayores ventajas, pero podría requerirse en casos específicos.
8. Gammagrafía ósea con Tecnecio-99 (recomendada si hay dolor óseo, fosfatasa alcalina elevada o clínica de enfermedad avanzada);

9. Gammagrafía con Galio (indicada cuando hay ganglios mediastinales, siendo positiva en un 60%-70% de éstos);

10. Linfangiografía pedía en adolescentes, por lo difícil de canalizar un vaso linfático en niños pequeños, el medio de contraste dibuja los ganglios pélvicos o paraaórticos retroperitoneales inferiores y sirve para evaluar la respuesta al tratamiento porque el medio de contraste permanece dentro de los ganglios por 6 a 8 meses.

11. Laparotomía exploradora con esplenectomía exclusivamente para descartar enfermedad avanzada en un caso de histología desfavorable y con diagnóstico clínico de estadios I o II, pero el procedimiento depende de cada hospital y de la excelencia de la TC o RMN para detectar enfermedad abdominal oculta. El uso común de quimioterapia en los niños ha reducido esta práctica que implica riesgos quirúrgicos y anestésicos, donde la esplenectomía provoca defectos inmunológicos, con mayores índices de morbilidad y mortalidad por infecciones asociadas, y aunque es mínimo se le atribuye la aparición tardía de leucemias y síndromes mielodisplásicos ⁽⁹⁻¹²⁾.

SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN CLÍNICA ANN-ARBOR:

Estadio I, es una sola región de ganglios. Estadio II, son dos o más regiones de ganglios, en un mismo lado del diafragma. Estadio III, son regiones de ganglios por arriba y por abajo del diafragma. Estadio IV, es enfermedad metastásica a uno o más sitios extralinfáticos, con o sin afectación de ganglios, la comprobación por biopsia es marcada por sufijos: Médula (M); Pulmón (L, del inglés Lung); Hígado (H); Pleura (P); Ósea (O); Dermatológica (D).

La presencia o la ausencia de: fiebre, sudoración nocturna, y/o pérdida no explicada de peso del 10% o más en los últimos 6 meses al ingreso se apunta con los sufijos A (ausencia) o B (presencia). La diseminación extralinfática (E) local no aumenta la extensión de la enfermedad pero se apunta además con un subíndice por ejemplo un tumor mediastinal con diseminación contigua al pulmón o la columna vertebral podría ser I E.

Si hay invasión de ganglios del porta esplénico o del bazo se apunta con un subíndice _s (del inglés Spleen), con factor pronóstico grave por ser el preliminar a la diseminación hematológica. Tumor voluminoso (mediastino ancho a más de un tercio, o la presencia de ganglios tumorales > 10 cm de diámetro) es factor pronóstico para modificar el tratamiento, en cualquier estadio ⁽¹⁹⁾.

TRATAMIENTO

Todos los niños con diagnóstico de EH deberán ser tratados con el intento de curación. La gran mayoría de los protocolos para tratar niños y adolescentes con EH usan un tratamiento de modalidad combinada, adaptada al riesgo y la mejor selección depende de la edad del paciente, la variedad histológica y el estadio final, usando dosis bajas de radiación al campo involucrado en conjunto con quimioterapia combinada con múltiples drogas. El riesgo desfavorable incluye la presencia de síntomas (sufijo B), linfadenopatía periférica o mediastinal voluminosa > 10 cm., la extensión extra ganglionar y la enfermedad en estadio avanzados (E-IIIB-IV).

Se prefiere quimioterapia como tratamiento primario en EH estadios I y II pero con síntomas B, de histología desfavorable y todos los estadios III y IV. Para los estadios III y IV se da radioterapia al tumor o los ganglios residuales que persisten después de haber usado quimioterapia o bien un esquema “sándwich” (quimioterapia/radioterapia/quimioterapia) que se prefiere cuando al diagnóstico hay ganglios tumorales > 10 cm. de diámetro o hay linfadenopatía mediastinal “voluminosa” que mida igual o más del 33% del máximo ancho de la cavidad torácica; aquí se inicia con quimioterapia, a la mitad del programa se da radioterapia y se finaliza con quimioterapia. La radioterapia sola estaría indicada para los estadios IA y IIA de histología favorable, pero las decisiones en relación a su uso como tratamiento primario están en función de la edad del niño, lo grande del tumor y debe estarse conciente de las potenciales complicaciones de este tratamiento. En niños se prefiere usar quimioterapia ya que la radioterapia potencialmente daña los núcleos de crecimiento dejando secuelas tardías, permanentes y graves como son deformidades del sistema músculo esquelético (cifosis, escoliosis, tronco corto, cuello de “jirafa”, hundimiento torácico, tórax en “embudo”, entre otras), o el riesgo a un segundo cáncer como leucemia mieloblástica o sarcoma de las partes blandas ^(9-12,20-22).

Los protocolos de quimioterapia más conocidos son el MOPP (Mostaza Nitrogenada, “Oncovin” –Vincristina-, Procarbazona y Prednisona) y el ABVD (Adriamicina –Doxorrubicina- Bleomicina, Vinblastina y Dacarbazina), existen otras combinaciones “parecidas” al MOPP que sustituyen drogas

alquilantes pretendiendo reducir las dosis acumuladas de estos agentes con otros menos leucemogénicos (tabla 2). El MOPP puede causar esterilidad, por lo que en países avanzados ya hay bancos de espermatozoides para los pacientes en edad reproductiva, y leucemias como segundo cáncer en un porcentaje bajo. El ABVD por la Adriamicina puede causar cardiotoxicidad y por la Bleomicina una fibrosis pulmonar. La selección entre uno y otro depende de la experiencia del equipo de manejo, sin embargo, en estadios avanzados se prefiere dar los dos regímenes alternados o un régimen híbrido en el afán de mejorar la supervivencia y minimizar las posibles toxicidades. Para los pacientes de riesgo desfavorable se propone consolidación con trasplante de células vástago hematopoyéticas (9-12,20-26).

Varios estudios han demostrado que la quimioterapia sola es un tratamiento efectivo para la EH en niños, con riesgos de toxicidades hematológicas e infecciosas aceptables, pero las secuelas cardíacas y pulmonares a largo plazo aún no han sido evaluadas, la ventaja es eliminar las secuelas asociadas a la radioterapia y solo se han demostrado resultados similares a los de un tratamiento combinado con radioterapia a dosis bajas. Si bien, se requiere mayor investigación para identificar los factores pronósticos de aquellos pacientes quienes podrían beneficiarse de añadir o de omitir la radioterapia. (23-26).

PRONÓSTICO

Los niños y adolescentes tienen mayor probabilidad de EH en estadios localizados por ello mejores respuestas a los tratamientos y un porcentaje de curación tan alto como del 100%. En general los porcentajes promedios de supervivencia a 5 años son: estadios I y II, 85%; estadio IIIA, 70%; estadio IIIB y IV, 50%. Las variedades histológicas de celularidad mixta y la depleción de linfocitos se asocian principalmente con estadios avanzados y por lo mismo a pronósticos pobres. En menos del 2% de los casos curados podrían presentarse síndrome mielodisplásico, leucemia aguda mieloblástica, LNH, sarcoma de las partes blandas, sobre todo si se dieron agentes alquilantes como mostaza nitrogenada, ciclofosfamida y radioterapia. Podrían presentarse secuelas tardías como infartos del miocardio, otras complicaciones cardíacas o pulmonares en los casos con el antecedente del uso de Adriamicina, Bleomicina y radioterapia pulmonar o mediastinal ^(9-12, 20-27).

RECAÍDAS

La mayoría de las recaídas en pacientes con EH ocurren dentro de los primeros 3 años, sin embargo algunos pacientes podrían tener una recaída tan tardía como hasta 10 años después del diagnóstico inicial. El éxito del tratamiento del paciente con EH y la recaída depende del tipo como sitio (s) de recaída, tiempo de la recaída, del tratamiento original y la duración de la remisión hasta antes de ésta, el tratamiento y pronóstico es diferente para la recaída después de tratamiento con solo radioterapia, contra quimioterapia o la

combinación de quimioterapia más radioterapia. Pueden ser salvados entre el 50% a 80% de los pacientes quienes recaen después de radioterapia sola, en cambio solo el 40% al 50% de aquellos que recaen durante o dentro de 1 año de haber completado el tratamiento. En todos los casos el paciente es tratado con quimioterapia, casi siempre el régimen original en recaídas tardías y si es necesario combinar radioterapia. El trasplante de médula ósea alogeneico o autólogo es un método de tratamiento que incluye altas dosis de quimioterapia con o sin radioterapia corporal total y brinda sobrevividas de hasta un 25% en las recaídas y en enfermedad avanzada ⁽²⁵⁻²⁷⁾.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son las características clínicas, biológicas y tratamiento de los pacientes con Enfermedad de Hodgkin en el Hospital Pediátrico Moctezuma durante el período de junio de 1994 a junio de 2010?

JUSTIFICACIÓN

El cáncer pediátrico es una enfermedad tratable y curable en un 80% de todos los casos. El patrón característico de los tumores en niños es que se presentan paralelo al crecimiento y desarrollo físico. La incidencia y frecuencia de las diferentes neoplasias varían con la edad pediátrica y localización geográfica; es así que México en orden progresivo las 5 neoplasias malignas con más frecuentes son: Leucemias, Linfomas, Tumores Primarios del Cerebro, Sarcomas de las Partes Blandas y Tumor de Wilms, a diferencia de Estados

Unidos de Norteamérica que tiene Leucemias, Tumores Primarios del Cerebro, Neuroblastoma, Tumor de Wilms y Sarcomas de las Partes Blandas.

Es así que desde la fundación del departamento de Oncología del Hospital Pediátrico Moctezuma, en junio de 1994 se atiende a pacientes pediátricos con neoplasias, malignas donde se ha observado incremento en la atención de pacientes con Enfermedad de Hodgkin, pues esta unidad es centro de referencia para personas que no cuentan con un sistema de derechoabiencia dentro del Distrito Federal, por lo que en el presente estudio, se obtendrá información que permita establecer las características clínicas, histológicas y evolución en los esquemas de tratamiento a 16 años de haberse creado el Departamento de Oncología Pediátrica de la Secretaría de Salud del Distrito Federal.

El estudio es factible debido a que se encuentran disponibles los expedientes clínicos y reporte de laboratorio en el archivo de la unidad.

OBJETIVOS

Generales:

Conocer las características clínicas, histológicas y respuesta al tratamiento de los pacientes con Enfermedad de Hodgkin en Hospital Pediátrico Moctezuma durante el periodo de junio de 1994 a Junio de 2010.

Específicos:

- a. Identificar las características clínicas del Paciente con EH.

- b. Describir los estadios de presentación clínica al momento de la atención inicial.
- c. Identificar las características Histológicas de presentación de EH.
- d. Conocer el tratamiento administrado en los pacientes pediátricos con EH, considerando el tipo de tratamiento: Esquemas de quimioterapia y Radioterapia.

CAPÍTULO II

MATERIAL Y MÉTODOS

I. Características metodológicas del estudio

El presente estudio se realizó en el área clínica del Departamento de Oncología del Hospital Pediátrico Moctezuma. El diseño de estudio fue observacional, transversal, descriptivo, retrospectivo.

Se utilizó en el análisis las medidas de resumen de la estadística descriptiva para analizar los datos recabados, como la media, promedio, rango de variancia, desviación estándar y la sobrevida mediante el método de Kaplan Meier, para determinar la curva de sobrevida.

El universo del estudio es finito debido a que se tomaron en cuenta todos los expedientes de los pacientes que ingresaron al Departamento de Oncología con el diagnóstico de Enfermedad de Hodgkin del Hospital Pediátrico Moctezuma.

Los criterios de inclusión y exclusión que se utilizaron para realizar el estudio fueron los siguientes.

- Criterios de inclusión:
 - 1) Pacientes menores de 16 años de edad.
 - 2) Ambos géneros.
 - 3) Con diagnóstico de Enfermedad de Hogkin confirmada por histopatología.

4) Diagnosticados en el periodo transcurrido del primero de junio de 1994 al 30 de junio de 2010.

5) Tratados en el servicio de Oncología pediátrica del Hospital Pediátrico Moctezuma.

- Criterios de Exclusión:

Ninguno.

- Criterios de Interrupción:

Ninguno.

- Criterios de Eliminación:

Expedientes incompletos.

- Tamaño de la muestra.

Censo

II. Determinación de las variables

Se seleccionaron como variables de estudio la edad y género. El estadio clínico de la enfermedad de Hodgkin, de acuerdo a la clasificación de ANN-ARBOR. Síntomas B de la enfermedad caracterizados por: fiebre, pérdida de peso, diaforesis nocturna, prurito. Signos presentes al ingreso del paciente como: Tumor y a localización del mismo, la presencia de hepatomegalia y esplenomegalia. Exámenes de laboratorio: hemoglobina, hematocrito, volumen globular medio, cuenta total de leucocitos y cuenta de plaquetas, Fosfatasa

alcalina y deshidrogenasa láctica. Variedad Histológica de acuerdo a la clasificación de Rye. Sitios de infiltración del padecimiento valorados por estudios de extensión como rayos x, ultrasonido, tomografía axial computarizada y gammagrafía, juzgados necesarios en cada caso en particular. Esquema de tratamiento aplicado ya sea quimioterapia aunada o no a radioterapia Y por último la supervivencia al final del estudio, supervivencia libre de eventos e intervalo libre de enfermedad.

El procesamiento estadístico se realizo por medio de paquetería Microsoft Office 2007 y SPSS 17.0

III. Aspectos Éticos y de Bioseguridad

No se presentaron riesgos bioéticos o de seguridad debido a que para la realización de este estudio se utilizaron expedientes clínicos almacenados en el archivo clínico y archivo muerto del Hospital Pediátrico Moctezuma.

CAPÍTULO III.

RESULTADOS

Durante el periodo de junio de 1994 a junio de 2010 se registraron en el departamento de oncología del Hospital Pediátrico Moctezuma, 38 pacientes con el diagnóstico de ingreso de Enfermedad de Hodgkin, de los cuales, 31 pertenecen al género masculinos (81.5%) y 7 fueron femeninos (18.4%) (Figura 1, ver anexo). La relación de masculino/femenino es de 4.4:1.

La distribución de edad que se observó en los 38 pacientes fue de 2 a 15 años, con un rango de 13 años, y una media de 7.65 años al diagnóstico, por grupo etario 9 fueron preescolares representando el 23.6%, 25 escolares representando el 65.7% y 4 adolescentes representando el 10.5% (Figura 2, ver anexo).

Síntomas: El síntoma predominante fue la presencia de fiebre: 16 pacientes (42.1%), en segundo lugar la pérdida de peso, en 15 pacientes (12.5%), en tercer lugar diaforesis, 3 pacientes (7.8%), y finalmente 1 paciente con prurito (2.5%). (Tabla 1, ver anexo)

Exploración Física. El signo relevante en el 100% de los pacientes fue la presencia de tumor, seguida por hepatomegalia en 7 pacientes (18.4%), esplenomegalia en 5 pacientes (13.5%), y 3 pacientes con hepatoesplenomegalia (7.8%). El tamaño del tumor fue de medidas variables, independientemente del sitio anatómico de afectación primaria. Los sitios

localización fueron: en cuello derecho, 23 pacientes (60.5%), cuello izquierdo, 7 pacientes (18.4%), cuello bilateral 1 paciente (2.6%), axilar derecha, 1 paciente (2.6%), axila izquierda, 1 paciente (2.6%), ingle derecha, 2 pacientes (5.2%), ingle izquierda, 1 paciente (2.6%), mediastino, 1 paciente (2.6%) e hígado, 1 paciente (2.6%).

Exámenes de laboratorio. Biometría hemática: Se observó que la media para los valores de hemoglobina en los pacientes que contaban con éste al momento del diagnóstico, fue de 10.4mg/dl, de los cuales 17 pacientes (60.7%), cursaban con anemia y 4 pacientes (14.2%) presentaban anemia severa, definida como hemoglobina menor de 8mg/dl ⁽³⁴⁾, con valores de hemoglobina de 3.3 a 6.8mg/dl.

Con respecto al volumen globular medio, la media fue de 74.3fL, observándose que de los 26 pacientes, 16 (61.5%) tenían microcitosis, de éstos, 10 pacientes (38.4%) cursaron con anemia con microcitosis, y 6 (26.0%) con microcitosis aislada.

La media para los rangos plaquetarios fue de $309\ 425.34 \times 10^3/\text{mm}^3$. De los 27 pacientes con registro de cuenta plaquetaria, 3 pacientes (11.1%) cursaban con trombocitopenia y 9 (33.3%) presentaban trombocitosis.

La media para cuenta leucocitaria fue de $5\ 922.81 \times 10^3/\text{mm}^3$. No se observaron alteraciones en la cuenta leucocitaria.

Se documentó deshidrogenasa láctica con valores por arriba de 240U/l en 6 pacientes y fosfatasa alcalina en 12 pacientes que contaban con registro de esta prueba serológica al ingreso. (Tabla 3, ver anexo)

Sistema de Estadificación. Se encontró que de los 38 pacientes estudiados, el Estadio IV ocupó el 36.8% equivalente a 14 pacientes, de los cuales 12 se clasificaron como B y soplo 2 como A. Seguido en frecuencia por el Estadio II, observando a 11 pacientes, representando al 28.9%, de los cuales 9 presentaban Estadificación A y dos B. El Estadio III está representado por el 21% del total, correspondiente a 8 pacientes, el 50% fue clasificado como A y el otro 50% como B. En el Estadio I solo se encontró un paciente, correspondiente al 2.6%, clasificado como A. El 10.5% restante no fue clasificado. En total 18 pacientes (47.3%) fueron encontrados con síntomas B característicos de la Enfermedad y un total de 16 pacientes (42.1%) no presentaban sintomatología. (Tabla 4, ver anexo)

Histología: Por reporte de patología se encontró que 19 pacientes correspondientes al 50%, presentaron celularidad mixta, seguida por esclerosis nodular representada por el 18.4%, 7 pacientes, y el 10.5%, 4 pacientes, correspondió a la variedad histológica predominio de linfocitos. (tabla 8, anexo)

Sitios de infiltración: en total 23 (60%) de los 38 pacientes presentaron infiltración, de los cuales 6 (26%) tuvieron infiltración a pulmón, 6 (26%) en abdomen, en hueso 5 (21.7%), médula ósea 3 pacientes (13%), bazo 1 paciente (4.3%), hígado 1 paciente (4.3%) y sistema nervioso central 1 paciente (4.3%). (Figura 5, ver anexo).

Evolución. Todos los pacientes que permanecieron en el hospital recibieron tratamiento, el cual se distribuyó de la siguiente manera: el esquema de tratamiento más aplicado fue el ABVD con un 39.5% equivalente a 15

pacientes, seguido por el MOPP a 5 pacientes, es decir, al 13.2% de la población. El esquema doble de quimioterapia ABVD-COEP se administró a 4 pacientes, equivalente a un 10.5% de la población, COPP-ABVD fue aplicado a 2 pacientes, 5.3%, COPP a 2 pacientes, de igual forma correspondiente a un 5.3%. El esquema MOPP- ABVD se aplicó a 1 paciente, así como el triple esquema, MOPP-COOP-ABVD, representando un 2.6%, cada esquema. (Tabla 5, figura 6, ver anexo). El esquema radioterapia más quimioterapia corresponde al 13.1% de pacientes, y el 65.7% solo recibió esquema de quimioterapia. (Tabla 6, ver anexo).

Estado actual: de los 38 pacientes registrados solo se presentó recaída en dos pacientes, equivalente al 5.2%. Fallecieron 3 pacientes: dos por septicemia, uno por complicaciones secundarias a varicela y uno por compresión de la vena cava. 26 pacientes se encuentran curados, esto equivale al 68.4% del total de la población, 1 paciente se encuentra en vigilancia, equivalente al 2.6%, y 2 en tratamiento, equivalentes al 5.2%. (Figura 7, ver anexo). La supervivencia a los 3 años de diagnóstico de enfermedad fue del 90% y a 5 años superior al 80%, manteniéndose. Se observó que la Supervivencia global a los 2 años fue del 100%, a los 3 años de 95%, a los 5 años de 85% aproximadamente, manteniéndose esta a 10 años posterior a el diagnóstico de la enfermedad. (Figura 9, ver anexo).

CAPÍTULO IV

DISCUSIÓN

Durante el periodo de junio de 1994 a junio de 2010 se analizaron a 38 pacientes, que a su ingreso fueron diagnosticados con Enfermedad de Hodking, observándose que la proporción de pacientes en relación al género fue más frecuente en pacientes masculinos, acorde con la relación descrita en la literatura de (5:1). La distribución de la edad observada correspondiente a escolares está representada por un 65%, coherente con la bibliografía, sin embargo, llama la atención que el siguiente grupo en frecuencia, fueron los pacientes preescolares, siendo que en la literatura se reporta que es excepcionalmente rara en pacientes menores de 5 años, observando que el paciente de menor edad al diagnóstico presentaba 2 años de edad. (14,15).

El síntoma predominante, fue la presencia de tumor que se describirá más adelante, y en segundo lugar la fiebre en 42.1% de los casos, aproximadamente un 10 (%) de diferencia mayor a lo reportado (2), seguida por la pérdida de peso y la diaforesis y prurito. Es importante señalar que los anteriores, corresponden a síntomas B propios de la enfermedad, sin embargo, no se presentaron los 4 en todos los pacientes, siendo clasificados como B con sólo la presencia de alguno de estos. Con respecto al prurito sólo fue descrito en un paciente, probablemente por desconocimiento al ingreso de

la sintomatología asociada a la enfermedad, por lo que se omitió en el interrogatorio.

En la exploración física, el signo relevante fue el tumor, siendo el cuello derecho la región de mayor localización, seguida de cuello izquierdo y región inguinal derecha, en la mayoría de las veces los ganglios no fueron unilaterales, sólo se presentó en un caso, el resto de tumoraciones estaban asociadas a otro ganglio, ya fuera en mediastino o a nivel abdominal, lo cual no corresponde a la literatura, puesto que se describe que estos son unilaterales en un 70%. Se refiere que la hepatoesplenomegalia ocurre en un menor porcentaje de los pacientes diagnosticados con EH: 10 a 30% correspondiente a lo encontrado en el estudio, pero el porcentaje de pacientes con esta asociación e infiltración a estas vísceras fue escasa. Se espera, generalmente, que los valores de los estudios hematológicos tiendan hacia la normalidad, y que se encontrarán alterados dependiendo de la situación de Estadificación del paciente. No obstante la mayoría de los pacientes presentaron anemia de tipo ferropriva, encontrando en el menor de los pacientes hemoglobina de 3.3mg/dl que quizá se encuentre asociada por depósito excesivo de hierro en hígado y bazo. Se observó, también, la presencia de microcitosis sin asociarse a valores disminuidos de hemoglobina. En cuanto a el conteo plaquetario fue inverso a lo descrito, pues en pacientes con Estadios avanzados, estos presentaban trombocitopenia y en los primeros Estadios, trombocitosis.

Los estudios bioquímicos analizados fueron niveles de deshidrogenasa láctica y fosfatasa alcalina, que si bien pueden ser indicadores no específicos

de progresión tumoral, sólo la fosfatasa alcalina presentó rangos altos para la edad en todos los pacientes que cursaron o cursan con EH.

La mayoría de los pacientes fueron ubicados en el estadio IV con lo cual se esperaba un pronóstico incierto hacia la curación, la mayoría de los pacientes se encuentran curados, contando 24 meses posteriores después de haber recibido el último esquema de quimioterapia. Cabe señalar que de los pacientes que fallecieron tres se encontraban en Estadios no avanzados.

Por reporte de patología el patrón de celularidad mixta sigue siendo el que se presenta con mayor frecuencia de acuerdo a lo reportado en la literatura y, la menor presentación es la variedad histológica clasificada como depleción linfocitaria la cual presenta peor pronóstico para la vida y la función, pues sólo un paciente, de los 38 estudiados, presentó esta variedad histológica, con infiltración a sistema nervioso central, diagnosticado por tomografía y resonancia magnética. Ello no es acorde con la literatura, ya que se espera ver infiltración a este sistema en pacientes con estadios avanzados y sin haber recibido tratamiento oportuno. Los pacientes que presentaron infiltración a pulmón, abdomen, hueso, medula ósea, bazo, hígado y sistema nervioso central, representan el 60% de la población, y sólo recibieron terapia combinada de quimioterapia más radioterapia el 13.1%, el resto de los pacientes con infiltración respondieron adecuadamente a la aplicación de quimioterapia, independientemente del Estadio en el que se encontraran al momento del diagnóstico.

Hacia el inicio del departamento de oncología del Hospital pediátrico Moctezuma el tratamiento de elección fue la aplicación de el esquema MOPP (Mostaza Nitrogenada, "Oncovin" -Vincristina-, Procarbazona y Prednisona), el cual fue sustituido por la aplicación de esquemas modificados de drogas no alquilantes, pues en otros estudios de pacientes tratados con este régimen presentan esterilidad, así como recaídas con otro tipo de cáncer como la leucemia, por el momento el paciente con mayor tiempo de vigilancia presenta 15 años de supervivencia, sin datos de algún tipo de neoplasia o recaída del mismo. Actualmente se presenta la asociación de doble esquema de quimioterapia ABVD (Adriamicina -Doxorrubicina- Bleomicina, Vinblastina y Dacarbazina), asociada a COEP (Ciclofosfamida-"Oncovin"-Vincristina, Etoposido, Prednisona), que por existencia se han observado buenos resultados de curación, sin embargo, deberá comprobarse a través de pruebas estadísticas. Por otra parte, es importante en consideración la vigilancia a largo plazo de estos pacientes, por la cardiotoxicidad que se presenta principalmente en aquellos que recibieron Adriamicina. Aunque en la literatura se encuentra descrita la aplicación de radioterapia y quimioterapia en Estadios avanzados, la mayoría de los pacientes que sólo recibieron quimioterapia, actualmente se encuentra a 24 meses de último esquema, curados y sin rastros clínicos y sintomatológicos de enfermedad.

El pronóstico de curación observado en los pacientes fue similar a lo reportado en la literatura mundial, pues se encuentran vivos y curados más del 60% de ellos, mostrando recaídas en dos, de los cuales uno falleció y el otro se

encuentra clasificado como curado. La supervivencia global a 10 años es mayor al 80%, independientemente del estadio en el que se encuentre el paciente. Lo que demuestra que la detección y tratamiento oportuno de esta neoplasia, permite una expectativa de vida mayor comparada con otros tipos de neoplasias en pacientes pediátricos.

CONCLUSIONES

En el Hospital Pediátrico Moctezuma, en 16 años, mismos que ha estado activo el Departamento de Oncología (junio de 1994 a junio de 2010), se encontraron 38 casos diagnosticados al ingreso con Enfermedad de Hodgkin, correspondiendo a 2.3 casos por año, con un predominio hacia el sexo masculino. Observando aumento en la presentación en pacientes de entre 2 y 5 años “escolares”, conservándose la edad de presentación en pacientes escolares. La mayoría de los pacientes diagnosticados se encontraban en estadios avanzados: 36.8% E- IV. El síntoma predominante fue el tumor seguido por la fiebre en el 42% de los pacientes. Sólo un paciente presentó los 4 síntomas B característicos de la enfermedad. El sitio de aparición de tumor fue principalmente cervical -en más del 60% - sin embargo, el hallazgo de tumor no fue único, en la mayoría se encontraba asociado a tres regiones como región axilar e inguinal. El 44% de los pacientes presentaban anemia y el 58% asociada a hipocromía. El recuento plaquetario fue disminuido en estadios tempranos y aumentado en los estadios avanzados. La mayor presentación

histológica presentada en un 50% fue la celularidad mixta. El esquema de quimioterapia más usado fue el ABVD. Sólo 5 pacientes, 13%, recibió radioterapia, el 68 % se encuentra curado, presentando 4 defunciones a lo largo de 16 años. Con una supervivencia 10 años superior a el 80%.

CAPÍTULO IV

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Álvarez Rodríguez FJ. Enfermedad de Hodgkin. En Bello González Abel Hematología Básica Ediciones Médicas del Hospital Infantil de México 2º Edición México 1988.
2. Ries LAG, Harkins D, Krapcho M, et al.: Cancer Statistics Review, 1975-2003. Bethesda, Md: National Cancer Institute, 2006.
3. Macfarlane GJ, Evstifeeva T, Boyle P, et al.: International patterns in the occurrence of Hodgkin's disease in children and young adult males. Int J Cancer 1995, 61 (2): 165-9,
4. Grufferman S, Gilchrist GS, Pollock BH, et al.: Socioeconomic status, the Epstein-Barr virus and risk of Hodgkin's disease in children. Leuk Lymphoma 2001, 42 (Suppl 1): 054, 40,.
5. Ries LA, Kosary CL, Hankey BF, et al., eds.: SEER Cancer Statistics Review 1973-1995. Bethesda, Md: National Cancer Institute, 1998.
6. Bräuninger A, Schmitz R, Bechtel D, et al.: Molecular biology of Hodgkin's and Reed/Sternberg cells in Hodgkin's lymphoma. Int J Cancer 2006, 118 (8): 1853-61,.
7. Mathas S: The pathogenesis of classical Hodgkin's lymphoma: a model for B-cell plasticity. Hematol Oncol Clin North Am 21 2007 (5): 787-804,
8. Armstrong AA, Alexander FE, Cartwright R, et al.: Epstein-Barr virus and Hodgkin's disease: further evidence for the three disease hypothesis. Leukemia 1998,12 (8): 1272-6,.
9. Araujo I, Bittencourt AL, Barbosa HS, et al.: The high frequency of EBV infection in pediatric Hodgkin lymphoma is related to the classical type in Bahia, Brazil. Virchows Arch , 2006, 449 (3): 315-9,
10. Makar RR, Saji T, Junaid TA: Epstein-Barr virus expression in Hodgkin's lymphoma in Kuwait. Pathol Oncol Res 2003, 9 (3): 159-65

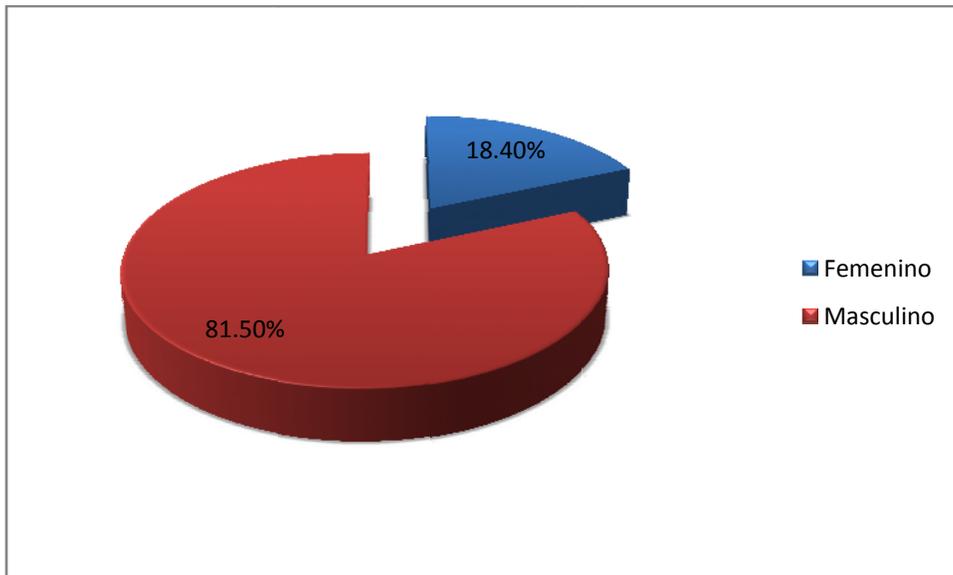
11. Herling M, Rassidakis GZ, Medeiros LJ, et al.: Expression of Epstein-Barr virus latent membrane protein-1 in Hodgkin and Reed-Sternberg cells of classical Hodgkin's lymphoma: associations with presenting features, serum interleukin 10 levels, and clinical outcome. *Clin Cancer Res* 2003, 9 (6): 2114-20.
12. Claviez A, Tiemann M, Lüders H, et al.: Impact of latent Epstein-Barr virus infection on outcome in children and adolescents with Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005, 23 (18): 4048-56.
13. Jarrett RF, Stark GL, White J, et al.: Impact of tumor Epstein-Barr virus status on presenting features and outcome in age-defined subgroups of patients with classic Hodgkin lymphoma: a population-based study. *Blood* 2005, 106 (7): 2444-51.
14. Chabay PA, Barros MH, Hassan R, et al.: Pediatric Hodgkin lymphoma in 2 South American series: a distinctive epidemiologic pattern and lack of association of Epstein-Barr virus with clinical outcome. *J Pediatr Hematol Oncol* , 2008; 30 (4): 285-91.
15. Herling M, Rassidakis GZ, Vassilakopoulos TP, et al.: Impact of LMP-1 expression on clinical outcome in age-defined subgroups of patients with classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006; 107 (3): 1240 – 1241.
16. Hjalgrim H, Askling J, Rostgaard K, et al.: Characteristics of Hodgkin's lymphoma after infectious mononucleosis. *N Engl J Med* 349, 2003; (14): 1324-32, 2003.
17. Nachman JB, Sposto R, Herzog P, et al.: Randomized comparison of low-dose involved-field radiotherapy and no radiotherapy for children with Hodgkin's disease who achieve a complete response to chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2002; 20 (18): 3765-71.
18. Rühl U, Albrecht M, Dieckmann K, et al.: Response-adapted radiotherapy in the treatment of pediatric Hodgkin's disease: an interim report at 5 years of the German GPOH-HD 95 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001; 51 (5): 1209-18.
19. Pileri SA, Ascani S, Leoncini L, et al.: Hodgkin's lymphoma: the pathologist's viewpoint. *J Clin Pathol*, 2002; 55 (3): 162-76.

20. Harris NL: Hodgkin's lymphomas: classification, diagnosis, and grading. *Semin Hematol*, 1999; 36 (3): 220-32.,
21. Biology of Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*, 2002; 13 (Suppl 1): 11-8.
22. Portlock CS, Donnelly GB, Qin J, et al.: Adverse prognostic significance of CD20 positive Reed-Sternberg cells in classical Hodgkin's disease. *Br J Haematol*, 2004; 125 (6): 701-8.
23. von Wasielewski R, Mengel M, Fischer R, et al.: Classical Hodgkin's disease. Clinical impact of the immunophenotype. *Am J Pathol*, 1997; 151 (4): 1123-30.
24. Tzankov A, Zimpfer A, Pehrs AC, et al.: Expression of B-cell markers in classical Hodgkin lymphoma: a tissue microarray analysis of 330 cases. *Mod Pathol*, 2003 16 (11): 1141-7.
25. Skinnider BF, Mak TW: The role of cytokines in classical Hodgkin lymphoma. *Blood*, 2002; 99 (12): 4283-97.
26. Re D, Küppers R, Diehl V: Molecular pathogenesis of Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*, 2005; 23 (26): 6379-86.
27. Anagnostopoulos I, Hansmann ML, Franssila K, et al.: European Task Force on Lymphoma project on lymphocyte predominance Hodgkin disease: histologic and immunohistologic analysis of submitted cases reveals 2 types of Hodgkin disease with a nodular growth pattern and abundant lymphocytes. *Blood*, 2000; 96 (5): 1889-99.
28. Stein H, Marafioti T, Foss HD, et al.: Down-regulation of BOB.1/OBF.1 and Oct2 in classical Hodgkin disease but not in lymphocyte predominant Hodgkin disease correlates with immunoglobulin transcription. *Blood*, 2001; 97 (2): 496-501.
29. Boudová L, Torlakovic E, Delabie J, et al.: Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma with nodules resembling T-cell/histiocyte-rich B-cell lymphoma: differential diagnosis between nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma and T-cell/histiocyte-rich B-cell lymphoma. *Blood*, 2003; 102 (10): 3753-8.

30. Kraus MD, Haley J: Lymphocyte predominance Hodgkin's disease: the use of bcl-6 and CD57 in diagnosis and differential diagnosis. *Am J Surg Pathol*, 2000; 24 (8): 1068-78.
31. Hall GW, Katzilakis N, Pinkerton CR, et al.: Outcome of children with nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma - a Children's Cancer and Leukaemia Group report. *Br J Haematol*, 2007; 138 (6): 761-8.
32. Mauz-Körholz C, Gorde-Grosjean S, Hasenclever D, et al.: Resection alone in 58 children with limited stage, lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma-experience from the European network group on pediatric Hodgkin lymphoma. *Cancer*, 2007; 110 (1): 179-85.
33. Carbone PP, Kaplan HS, Husshoff K, et al. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 1971; 31: 1860.
34. Blanc B, Finch CA, Hallberg L, et al. Nutritional anaemias. Report of a WHO Scientific Group. *WHO Tech Rep Ser*. 1968;405: 1-40.
35. Robertson J., Shilkofski N., *Manual Harriet Lane de Pediatría*, El Servier, España, 2006, pp 335

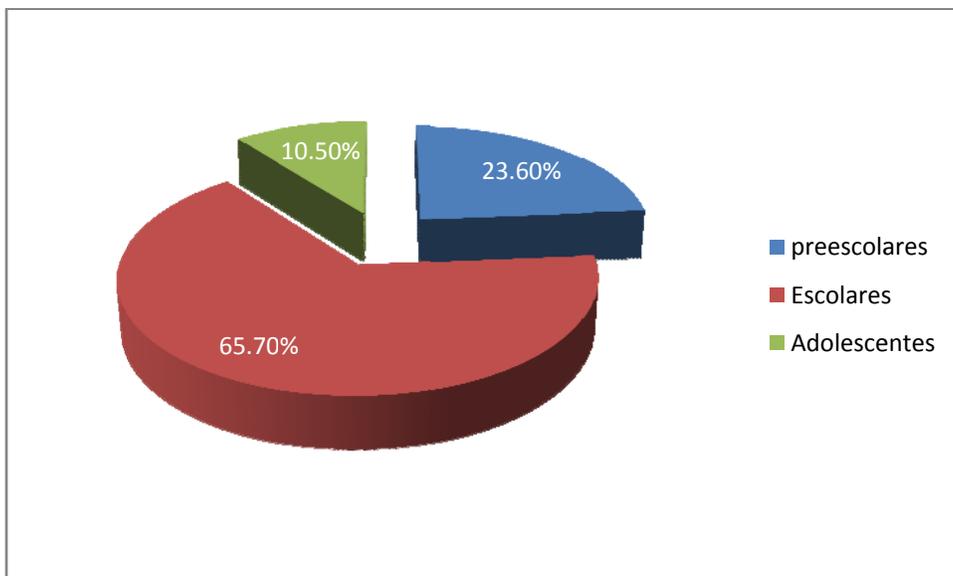
ANEXO

Figura 1. Distribución del número de pacientes género.



Origen: Datos estadísticos, Departamento de Oncología, Hospital Pediátrico Moctezuma, 1994-2010.

Figura 2. Distribución Porcentaje del número de pacientes por edad al diagnóstico.



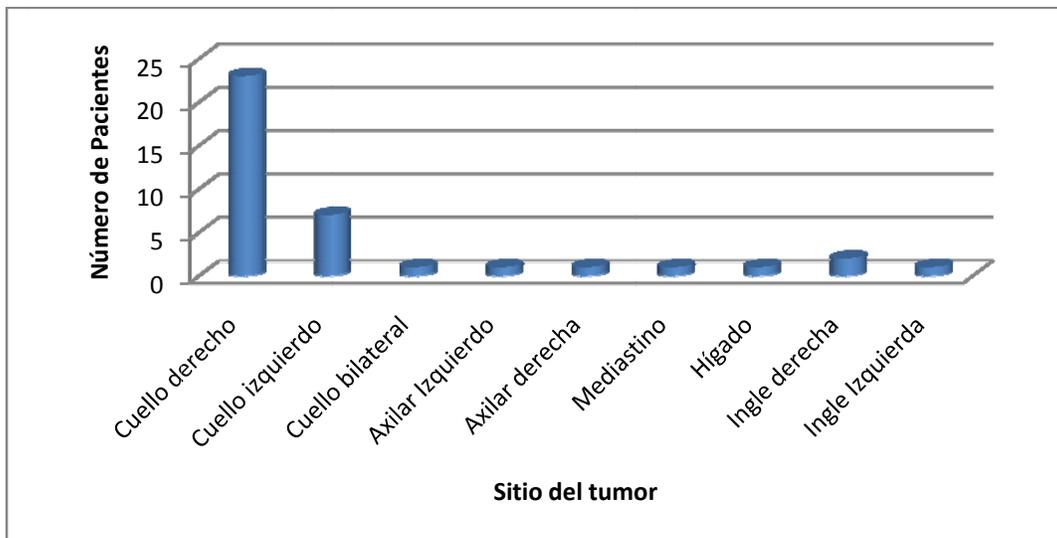
Origen: Datos estadísticos, Departamento de Oncología, Hospital Pediátrico Moctezuma, 1994-2010.

Tabla1. Distribución del número de pacientes que presentaron síntomas B y signos de Enfermedad de Hodgkin.

Síntomas B	Número de pacientes	Porcentaje %
<i>Síntomas B</i>		
Fiebre	16	42.1
Pérdida de peso	15	12.5
Diaforesis nocturna	3	7.8
Prurito	1	2.5
<i>Signos</i>		
Hepatomegalia	7	18.4
Esplenomegalia	5	13.5
Hepatoesplenomegalia	3	7.8
Tumor	38	100
Total de pacientes	38	

Origen: Datos estadísticos, Departamento de Oncología, Hospital Pediátrico Moctezuma, 1994-2010.

Figura 3. Localización del sitio del tumor al diagnóstico.



Origen: Datos estadísticos, Departamento de Oncología, Hospital Pediátrico Moctezuma, 1994-2010.

Tabla 2. Índices eritrocitarios y leucocitarios según la edad.

Edad años	Hemoglobina mg/dl	Hematocrito %	VGM FI	Leucocitos Cel $10^3/\text{mm}^3$	Plaquetas Cel $10^3/\text{mm}^3$
2	12.5	37	81	10.6	150-350
4	12.5	37	81	9.1	150-350
6	12.5	37	81	8.5	150-350
8	13.5	40	86	8.3	150-350
10	13.5	40	86	8.1	150-350
16	Hombre 14.5 Mujer 14.0	43 41	88 90	7.8	150-350 150-350

Origen: Robertson J., Shilkofski N., Manual Harriet Lane de Pediatría, El Servier, España, 2006, pp 335.

Tabla 3. Índices laboratoriales encontrados en pacientes con Enfermedad de Hodgkin.

Parámetro	Resultado	No. de pacientes
Hemoglobina	Pacientes con anemia	17
VGM	Pacientes con microcitosis y anemia	10
	Pacientes solo con microcitosis	6
Leucocitos	Normales	28
Plaquetas	Trombocitosis	9
	Trombocitopenia	3
DHL	Elevación	6
Fosfatasa alcalina	Elevación	12

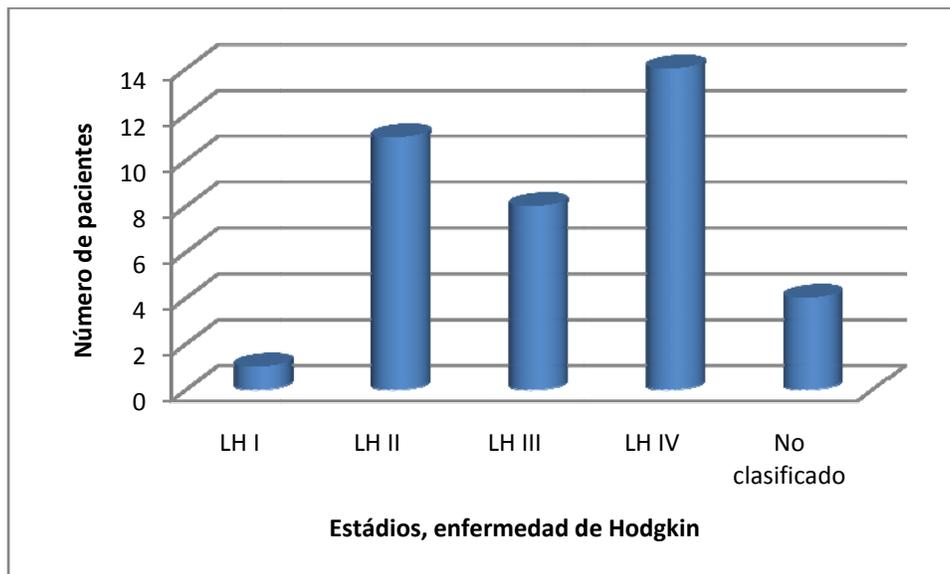
Origen: Datos estadísticos, Departamento de Oncología, Hospital Pediátrico Moctezuma, 1994-2010.

Tabla 4. Clasificación de los pacientes por estadio de la Enfermedad de Hodgkin y síntomas A y B.

Estadio	No de pacientes	Porcentajes (%)
<i>Estadios de la Enfermedad de Hodgkin</i>		
LH I	1	2.6
LH II	11	28.9
LH III	8	21
LH IV	14	36.8
No clasificado	4	10.5
<i>Características clínicas de la Enfermedad de Hodgkin</i>		
Clasificar (A)	16	42.1
Síntomas B	18	47.3
Sin clasificar	4	10.5
Total	38 pacientes	

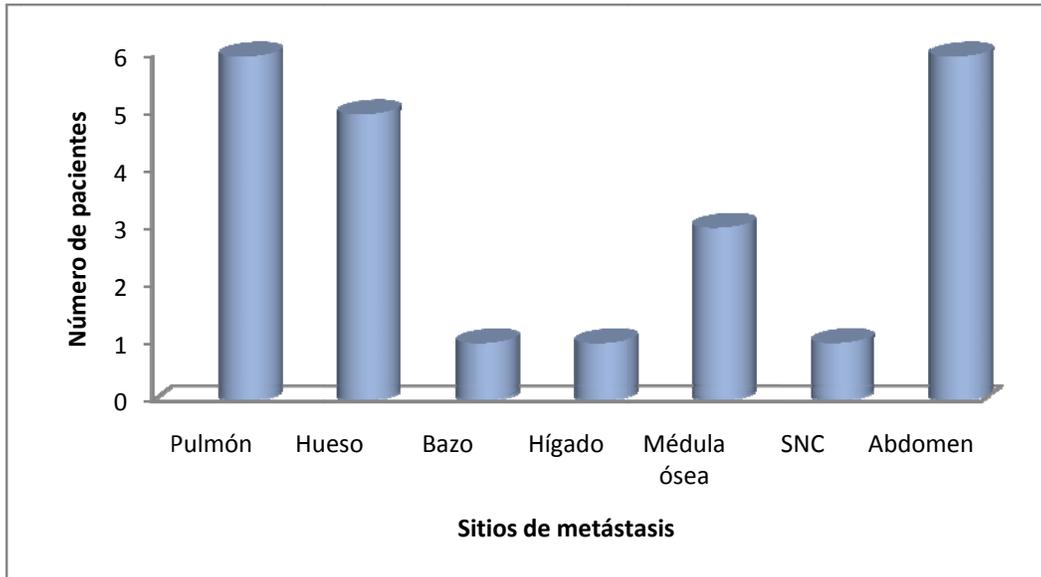
Origen: Datos estadísticos, Departamento de Oncología, Hospital Pediátrico Moctezuma, 1994-2010.

Figura 4. Número de pacientes por estadio, de la Enfermedad de Hodgkin.



Origen: Datos estadísticos, Departamento de Oncología, Hospital Pediátrico Moctezuma, 1994-2010.

Figura 5. Distribución del número de pacientes y sitio de metástasis.



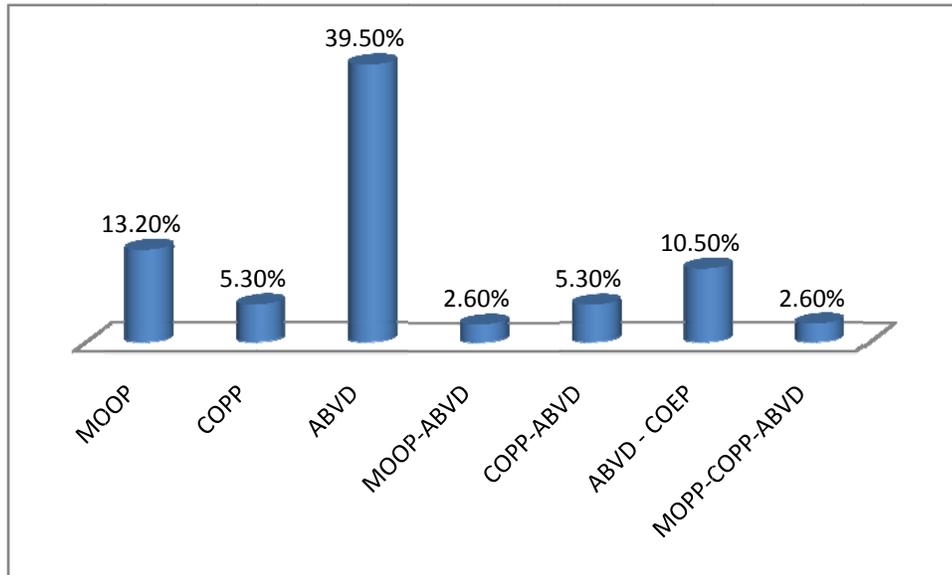
Origen: Datos estadísticos, Departamento de Oncología, Hospital Pediátrico Moctezuma, 1994-2010.

Tabla 5. Esquemas de tratamiento para Enfermedad Hodgkin.

Esquema de tratamiento	No. Pacientes	Porcentaje %
NO	8	21.1
MOOP	5	13.2
COPP	2	5.3
ABVD	15	39.5
MOOP-ABVD	1	2.6
COPP-ABVD	2	5.3
ABVD - COEP	4	10.5
MOPP-COPP-ABVD	1	2.6
Total	38	100.0

Origen: Datos estadísticos, Departamento de Oncología, Hospital Pediátrico Moctezuma, 1994-2010.

Figura 6. Distribución del porcentaje de pacientes por tratamiento recibido.



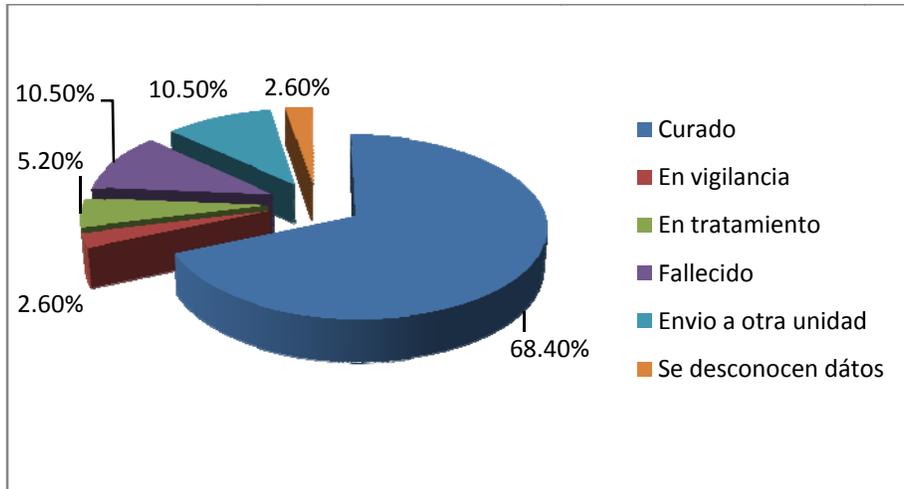
Origen: Datos estadísticos, Departamento de Oncología, Hospital Pediátrico Moctezuma, 1994-2010.

Tabla 6. Esquema de tratamiento

Esquema de tratamiento	No. De pacientes	Porcentaje
Quimioterapia	25	65.7%
Quimioterapia mas radioterapia	5	13.1 %

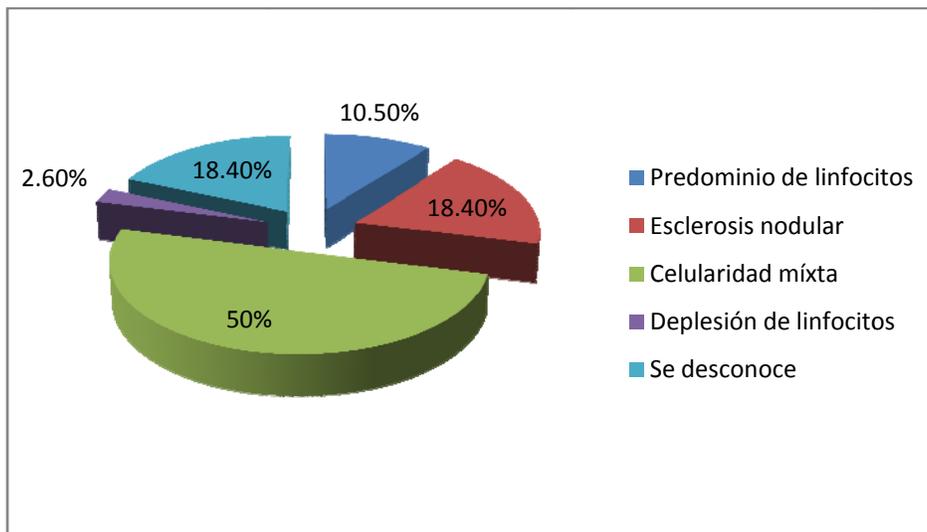
Origen: Datos estadísticos, Departamento de Oncología, Hospital Pediátrico Moctezuma, 1994-2010.

Figura 7. Distribución del porcentaje del estado actual de los pacientes con Enfermedad de Hodgkin.



Origen: Datos estadísticos, Departamento de Oncología, Hospital Pediátrico Moctezuma, 1994-2010.

Figura 8. Distribución del porcentaje por Clasificación Histológica de los pacientes con Enfermedad de Hodgkin.



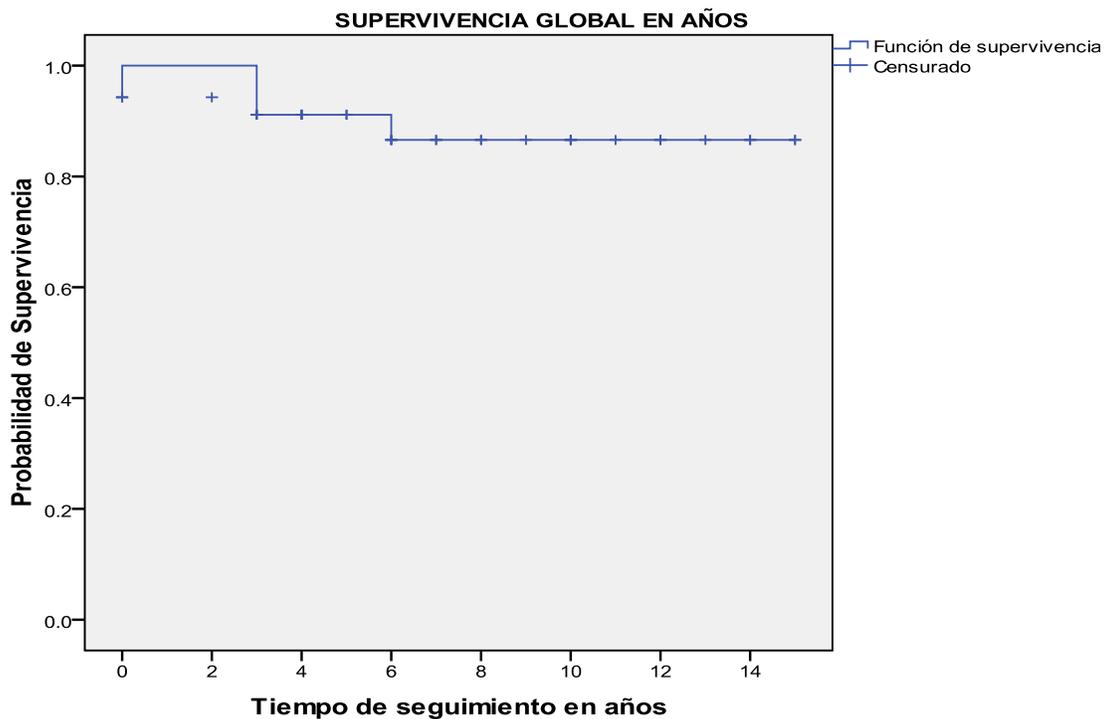
Origen: Datos estadísticos, Departamento de Oncología, Hospital Pediátrico Moctezuma, 1994-2010.

Figura 8. Clasificación Histológica de los pacientes con Enfermedad de Hodgkin.

Clasificación Histológica	No. Pacientes	Porcentajes %
Predominio de linfocitos	4	10.50
Esclerosis nodular	7	18.40
Celularidad mixta	19	50
Depleción de linfocitos	1	2.60
Se desconoce	7	18.40
Total	38	100

Origen: Datos estadísticos, Departamento de Oncología, Hospital Pediátrico Moctezuma, 1994-2010.

Figura 9. Supervivencia global en años de los pacientes con Enfermedad de Hodgkin.



Origen: Datos estadísticos, Departamento de Oncología, Hospital Pediátrico Moctezuma, 1994-2010.

ANEXO A HOJA DE RECOLECCION DE DATOS DE LINFOMA DE HODGKIN

Nombre:

Edad al Diagnóstico:

Sexo

M () F ()

Fecha de Diagnóstico:

Estadio Clínico:

Estadio I

Estadio II

Estadio III

Estadio IV

Variedad Histológica.

	Presente	Ausente
Predominio de linfocitos		
Esclerosis nodular		
Celularidad mixta		
Depleción de linfocitos.		

Síntomas Generales:

	Presente	Ausente
Fiebre		
Pérdida de peso		
Diaforesis nocturna		
Prurito		

Signos:

	Presente	Ausente
Tumor		
Hepatomegalia		
Esplenomegalia		

Tumor Localización:

	Presente	Ausente
CERVICAL		
AXILAR		
MEDIASTINO		
ABDOMEN		
INGLE		

Tumor Tamaño:

	Presente	Ausente
CERVICAL		
AXILAR		
MEDIASTINO		
ABDOMEN		
INGLE		

Sitios de Infiltración:

	Presente	Ausente
Pulmón		
Hueso		
Bazo		
Hígado		
Médula ósea		
Sistema nervioso central		
Otros sitios de infiltración abdominal		

Laboratorio:

	Valor
Hemoglobina	
Hematócrito	
Volumen globular medio	
Leucocitos	
Plaquetas	
Fosfatasa alcalina	
Deshidrogenasa láctica	

Esquema de quimioterapia:

	Presente	Ausente
MOPP (Mostaza Nitrogenada, "Oncovin" -Vincristina-, Procarbazona y Prednisona)		
ABVD (Adriamicina - Doxorubicina- Bleomicina, Vinblastina y Dacarbazina)		
COEP(Ciclofosfamida-"Oncovin" - Prednisona - Procarbazona)		
COPP(Ciclofosfamida, Vincristina, Procarbazona- Prednisona)		

Radioterapia:

Si () No ()

Supervivencia al final del estudio

Años _____Meses_____.