

112424



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

ISSSTE

**COMPORTAMIENTO CLINICO DE LINFOMA DE HODGKIN ASOCIADO A
EMBARAZO REVISIÓN DE 5 AÑOS**

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER LA SUBESPECIALIDAD DE
MEDICINA MATERNO FETAL**

PRESENTA

DRA. GUILLERMINA BERNAL TÉLLEZ

ASESOR

DRA. MARGARITA CAMACHO DIAZ

285285



MÉXICO, D.F. 2001



Universidad Nacional
Autónoma de México

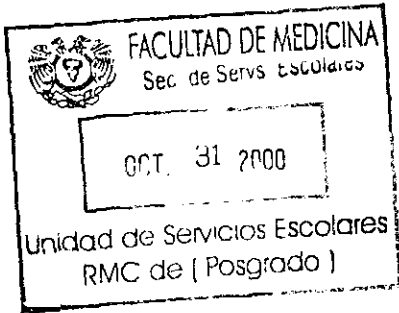


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

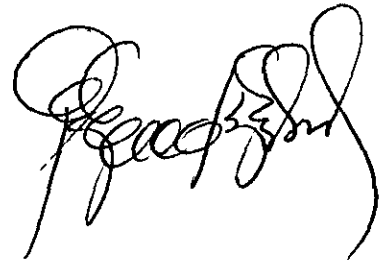


AUTORIZACION DE TESIS

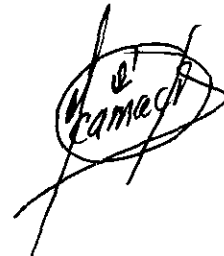



DR. LUIS PADILLA SÁNCHEZ
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

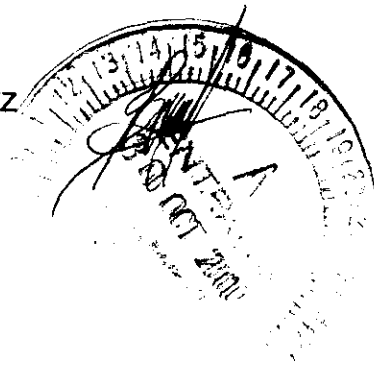
DR. FERNANDO ESCOBEDO AGUIRRE
PROFESOR TITULAR DEL CURSO
MEDICINA MATERNO FETAL



DRA MARGARITA CAMACHO DIAZ
ASESOR DE TESIS



DRA. GUILLERMINA BERNAL TÉLLEZ
AUTOR



DEDICATORIA:

**A mis padres: Julia y Serafín
con amor , admiración y profundo respeto;
por sus consejos, confianza y apoyo en
los momentos difíciles, impulsándome
a continuar por el camino de la superación.**

A Dios, especialmente.

**A mis hermanos, abuelos y sobrinos
con cariño y afecto.**

**A la Dra. Margarita Camacho Díaz
con gratitud infinita, por su apoyo
desinteresado.**

Al Dr. Fernando Escobedo Aguirre
con admiración, cariño y respeto
por sus enseñanzas, apoyo y consejos
hacia mi persona; gracias.

A mis maestros con agradecimiento,
Dr's. García, Mendoza, Hiltón y
Q.F.B Jiménez, por sus enseñanzas.

A las pacientes del CMN " 20 de NOVIEMBRE "
Perinatología; por que ellas merecen cualquier
sacrificio; por su valiosa colaboración a mi enseñanza.
Con profundo respeto.

A mis compañeros,
por su amistad y tolerancia.
Gracias.

INDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	5
GENERALIDADES	7
ETIOLOGÍA E INCIDENCIA	7
PATOGÉNESIS Y PATOLOGÍA	8
CLASIFICACIÓN POR FASES Y PRONOSTICO	10
MANIFESTACIONES CLINICAS	13
DIAGNOSTICO	15
TRATAMIENTO	17
ASPECTOS RELACIONADOS CON EL FETO	19
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	23
HIPÓTESIS	24
OBJETIVOS	25
JUSTIFICACIÓN	26
DISEÑO	27
MATERIAL Y METODOS	32
RESULTADOS	34
ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	36
CONCLUSIONES	38
BIBLIOGRAFÍA	39

**COMPORTAMIENTO CLINICO DEL LINFOMA DE HODGKIN
ASOCIADO AL EMBARAZO,
REVISION DE 5 AÑOS.**

RESUMEN:

Se presenta un estudio retrospectivo, observacional, transversal y descriptivo de 5 años, acerca del comportamiento clínico del linfoma de Hodgkin asociado al embarazo, en el Servicio de Medicina Materno Fetal del Centro Medico Nacional " 20 DE NOVIEMBRE ", ISSSTE; en un periodo comprendido de enero de 1996 a septiembre del 2000.

Se realizó una revisión de 2150 expedientes clínicos de 1996 al 2000, y solo se encontraron tres casos que reunieron nuestros criterios de inclusión, 2 pacientes se excluyeron por no reunir los criterios establecidos.

La incidencia que se reporta a nivel mundial es de 1:1,000 a 1: 6,000 nacimientos. En el Servicio de Medicina Materno Fetal, se encontró una incidencia de 1:1,000 nacimientos, concordando con lo reportado a nivel mundial.

El diagnóstico se realizó por los signos y síntomas que refieren las pacientes y se confirmó en el 100% de los casos por medio de especímenes biopsia de conglomerados ganglionares, encontrando que la variedad histopatológica que prevaleció fue Esclerosis Nodular.

El tratamiento consistió básicamente en quimioterapia combinada a base de Epirubicina, Vinblastina, Bleomicina y Dacarbacida (EVBD), y solamente una paciente requirió quimioterapia de rescate por presentar reactivación tumoral a base de Mitoxantrona, Nesma, Ifosfamida y Etoposido (MINE), con buena respuesta.

La evolución del embarazo fue normoevolutivo, con control prenatal de forma estrecha, monitorizado por medio de estudios de laboratorio y gabinete; el término del embarazo fue normado por las condiciones obstétricas en cada una de las pacientes, con neonatos normales y con evolución favorable hasta el momento.

Las pacientes cursaron su puerperio normal. Y sólo una de ellas presentó exacerbación tumoral con evolución a otra etapa clínica.

No se presentaron defunciones maternas ni perinatales.

CLINICAL BEHAVIOR OF THE HODGKIN'S DISEASE ASSOCIATED TO THE PREGNANCY, 5 year REVISION.

SUMMARY:

A 5 year-old retrospective, observational, traverse and descriptive study is presented, about the clinical behavior of the Hodgkin's disease associated to the pregnancy, in Department Fetal Maternal Medicine "Centro Médico Nacional 20 de Noviembre", ISSSTE; in an understood period of January of 1996 to September of the 2000.

In a five year period between 1996 and 2000, 2150 clinical files only they were reviewed, they were they three cases that gathered our inclusion, 2 patients they were excluded criteria.

The incidence that is reported at world level is of 1: 1,000 at 1: 6,000 births. In Department Maternal Medicine, was an incidence of 1: 1,000 births, agreeing with that reported at world level.

Was diagnoses one carries out for the signs and symptoms that the patients refer and you confirms in 100% of the cases by means of specimens biopsy of conglomerate ganglion, the histopatologic type found was Nodular Sclerosis.

The treatment consisted basically on chemotherapy combined with the help of Epirubicina, Vinblastina, Bleomicina and Dacarbacida (EVBD), and only one patient required rescue chemotherapy to present tumoral reactivation with the help of Mitoxantroma, Nesma, Ifosfamida and Etoposido (MINES), with good answer.

The evolution of the pregnancy was satisfactory, with prenatal control in a narrow way, monitored by means of laboratory studies and cabinet; the one finishes of the pregnancy it was made for the obstetric conditions in each one of the patients, with normal newborn and with favorable evolution until the moment.

The patients studied their normal pospartum. And only one of them presents tumoral exacerbation with evolution to another clinical stage.

Maternal deaths neither perinatal were not presented.

INTRODUCCION.

El Linfoma de Hodgkin durante el embarazo constituye una complicación grave, de su correcto diagnóstico, prontitud y eficacia del tratamiento, depende en gran parte la disminución de la morbimortalidad materno fetal. Ya que paradójicamente la historia natural de esta enfermedad guía la planificación del tratamiento y es la base para un abordaje racional en la mujer embarazada.

Su etiología hasta antes de 1940, la enfermedad de Hodgkin fue clasificada como una enfermedad infecciosa (international classification of cause of death, 4th revisión, bureau of census, 1940). A partir de entonces fue considerada oficialmente como una neoplasia de origen celular incierta. La célula de Reed-Stemberg es patonognomonica de la enfermedad, pero también se observa en la Mononucleosis Infecciosa, y en otras alteraciones benignas y neoplásicas. El virus de Ebstein-Barr no pareciera que sea el agente causal, pero lentamente se han acumulado evidencias que favorecen un mecanismo viral ARN.

El diagnóstico de la enfermedad de Hodgkin se basa en la demostración de una histología compatible obtenida por la biopsia quirúrgica adecuada. La especificación de la terapéutica depende de la definición exacta de la extensión del compromiso patológico.

El tratamiento curativo de la enfermedad de Hodgkin puede comprender el uso de la Radioterapia, la Quimioterapia o ambas. Kaplan, fue el primero en puntualizar que la diseminación se produce habitualmente en los ganglios vecinos a los sitios del compromiso inicial. Sin embargo, modificado por el conocimiento de que las células neoplásicas " se alojan en localizaciones específicas del cuerpo", este concepto ha sido la base para el diseño de la radioterapia y para el

uso de un tratamiento específico para la enfermedad localizada, reservándose la quimioterapia para los casos diseminados.

Cuando el embarazo y la enfermedad de Hodgkin ocurren al mismo tiempo, el mantenimiento de un feto viable debe coincidir con un tratamiento adecuado, inmediato y a largo plazo, para la madre afectada.

GENERALIDADES:

La enfermedad de Hodgkin fue descrita por primera vez por el renombrado Medico Ingles Thomas Hodgkin, en 1832; como la "apariencia mórbida de las glándulas absorbentes y bazo", la enfermedad de Hodgkin ha desafiado todos los intentos por definir su causa e identificar las células neoplásicas, aun cuando se han hecho grandes progresos en su tratamiento. (1,2,3,4,5.)

ETIOLOGÍA E INCIDENCIA:

La enfermedad de Hodgkin poco frecuente, tiene una distribución bimodal según la edad. La primera cima de incidencia se encuentra entre los 25 y 30 años de edad, y afecta por igual a varones y mujeres, y desde el punto de vista histológico, predomina la Esclerosis Nodular. La segunda cima, después de los 50 años de edad, afecta mas a menudo a los varones que a las mujeres, y hay una proporción mayor de la enfermedad de celularidad mixta y de depleción de linfocitos, además, de afección intraabdominal, que también es frecuente (2,11,12, 13, 14) .

La incidencia a nivel mundial se reporta de 1:1,000 a 1:6,000 nacimientos (1,2, 3,4, 9, 10).

No se conocen factores etiológicos, si bien se dispone algunos indicios. La afección de los miembros de la familia es mayor de lo que puede preverse por el azar: se ha descrito un tipo HLA concomitante. (2,11). Sin embargo, se ha sugerido que se origina de infección viral lenta: el virus de Epstein-Barr no pareciera que sea el agente causal, pero lentamente se han acumulado

GENERALIDADES:

La enfermedad de Hodgkin fue descrita por primera vez por el renombrado Medico Ingles Thomas Hodgkin, en 1832; como la "aparición mórbida de las glándulas absorbentes y bazo", la enfermedad de Hodgkin ha desafiado todos los intentos por definir su causa e identificar las células neoplásicas, aun cuando se han hecho grandes progresos en su tratamiento. (1,2,3,4,5.)

ETIOLOGÍA E INCIDENCIA:

La enfermedad de Hodgkin poco frecuente, tiene una distribución bimodal según la edad. La primera cima de incidencia se encuentra entre los 25 y 30 años de edad, y afecta por igual a varones y mujeres, y desde el punto de vista histológico, predomina la Esclerosis Nodular. La segunda cima, después de los 50 años de edad, afecta mas a menudo a los varones que a las mujeres, y hay una proporción mayor de la enfermedad de celularidad mixta y de depleción de linfocitos, además, de afección intraabdominal, que también es frecuente (2,11,12, 13, 14) .

La incidencia a nivel mundial se reporta de 1:1,000 a 1:6,000 nacimientos (1,2, 3,4, 9, 10).

No se conocen factores etiológicos, si bien se dispone algunos indicios. La afección de los miembros de la familia es mayor de lo que puede preverse por el azar: se ha descrito un tipo HLA concomitante. (2,11). Sin embargo, se ha sugerido que se origina de infección viral lenta: el virus de Epstein-Barr no pareciera que sea el agente causal, pero lentamente se han acumulado

evidencias que favorecen un mecanismo viral RNA. (1,11). También la enfermedad de Hodgkin es 2 a 3 veces más probable que se desarrolle en pacientes con historia de mononucleosis infecciosa, causada también por Epstein-Barr. El virus puede de otro modo interrumpir la inmunidad mediada por células, incrementar la susceptibilidad a infecciones oportunistas; mediado por una disminución en la función de las células T, especialmente la Interleucina IIA (1, 11).

La aparición cada vez mayor de la enfermedad a una edad mas temprana y en forma más grave en sociedades menos industrializadas con escasez de medios sanitarios e higiénicos, sugiere una causa ambiental hasta el momento no definida, aunque estas circunstancias han sido ligadas por algunos autores con las de la poliomielitis (1).

PATOGÉNESIS Y PATOLOGÍA.

Hodgkin describió los primeros 7 casos en 1832, Sternberg en 1888 y Reed en 1902 describieron por primera vez la aparición en el material patológico de una célula gigante multinucleada. Considerada anteriormente como patognomónica de la enfermedad de Hodgkin, la célula de Reed-Sternberg ha sido observada en casos de carcinoma, melanoma, fibroxantoma maligno, linfoma inmunoblástico y de células T periféricas, mieloma y enfermedades neoplásicas como la mononucleosis infecciosa. Los últimos trabajos han demostrado que esta célula puede estar representando un antígeno e immortalizarse en la estirpe celular. (1,2,3,4,10,11, 12,13,14).

El diagnóstico de esta enfermedad requiere la observación de las células R-S clásicas (multinucleadas) o las variantes lacunares en un estroma característico. La enfermedad temprana se caracteriza por una infiltración linfocítica pleomórfica entremezclada con eosinófilos, células plasmáticas e histiocitos. Se considera que comienza como un proceso local que posteriormente se disemina a las áreas vecinas y por lo común compromete a los linfáticos. Pueden encontrarse en la médula ósea, pero compromete casi todos los tejidos corporales (1,2,3,4,9,10,11,12,13,19).

De manera característica, la inmunidad celular está afectada, con linfopenia en especial en el proceso ya avanzado. La relación de las células T y B permanece normal, pero la positividad de las primeras a la roseta está disminuida. Los linfocitos T pululan alrededor de las células R-S viables. Se incrementan las IgG y hay anomalías en el complemento, cuya significación no ha sido determinada. La actividad de los linfocitos está deteriorada y el grado de afección es paralelo con la evolución de la enfermedad. (1,2,3,11,12,13,17,19).

Este cuadro patogénico se refleja en la clasificación actual que distingue 4 patrones histológicos; Esclerosis Nodular, Predominio Linfocítico, Celularidad Mixta y Depleción Linfocítica. En la evolución del proceso las más indolentes pueden progresar a otras más agresivas.

La histología de la esclerosis nodular, es la más común en la niñez y adultos jóvenes de países desarrollados. En las naciones subdesarrolladas, en pacientes de edad avanzada y en la enfermedad prolongada predominan las formas de celularidad mixta y depleción de linfocitos. En el mundo occidental, la histología de la enfermedad en las embarazadas es casi con exclusividad del tipo Esclerosis Nodular.(1,2).

CLASIFICACION POR FASES Y PRONOSTICO:

La Enfermedad de Hodgkin (EH) comienza al parecer en un solo ganglio o grupo de ganglios linfáticos, 80 a 90% de los casos se reconocen por primera vez en ganglios linfáticos superficiales. El primer sitio evidente de afección es un ganglio linfático cervical, en la fase inicial la EH se disemina dentro del sistema linfático progresando de forma ordenada de una zona de ganglios a la siguiente y afectan principalmente los ganglios cervicales, mediastínicos y paraaórticos, algunos ganglios linfáticos se afectan con poca frecuencia, entre estos, ganglios mesentéricos, del hilio hepático, hipogástricos, mesentéricos, presacros, epitrocleares, poplíteos.

La afección voluminosa en ganglios mediastínicos se observan en cerca del 20% de los pacientes con EH temprana. La progresión por continuidad es en especial característica en los tipos de predominio linfocítico y esclerosis nodular y, en menor grado, en la enfermedad de celularidad mixta o de depleción de linfocitos en que es más frecuente la extensión extralinfática temprana. (1,2,3,4,5, 11,12,15).

Para elaborar un plan terapéutico eficaz es necesario conocer la extensión anatómica de la enfermedad. Este proceso se llama clasificación por fases. También es importante la existencia o no de ciertos síntomas característicos; no se sabe si estos indican extensión de la enfermedad, por lo demás no manifiesta, o si se refleja algún trastorno de los mecanismos de defensa del huésped. No obstante, la fiebre, sudores nocturnos o pérdida de peso superior al 10% (síntoma B) son más ominosos que la falta de estos (síntoma A). (1,2).

Una exploración física cuidadosa y la extensión que se presta al interrogatorio son el fundamento de la valoración de la extensión inicial de la enfermedad (fase). Es esencial evaluar todos los tejidos linfáticos accesibles, incluyendo zonas ganglionares supradiafragmáticas y subdiafragmáticas, el anillo de Waldeyer en la nasofaringe, el Hígado y el Bazo, también es importante la radiografía torácica para revelar afección de ganglios en el mediastino y el hilio y lesiones del parénquima pulmonar (1,2,3,4,5,10, 11, 12, 17,19).

CLASIFICACION DE LOS LINFOMAS POR FASES:

- Fase I
Invasión de una sola región de ganglios linfáticos, o de un solo órgano o sitio extralinfático (IE).

- Fase II
Invasión de dos o más regiones de ganglios linfáticos del mismo lado del diafragma; o invasión solitaria de un órgano o sitio extralinfático y una o más regiones de ganglios linfáticos del mismo lado del diafragma (II).

- Fase III
Afección de regiones ganglionares en ambos lados del diafragma, lo que tal vez se acompañe de afección localizada de un órgano o sitio extralinfático (III E), afección del bazo (III S) o ambas.
 - III 1
Afección de ganglios abdominales superiores (hilio esplénico, celiacos, portaes), bazo, o ambas.
 - III 2
Afección de ganglios abdominales inferiores (paraaórticos, iliacos y mesentéricos).

- Fase IV Afección difusa o diseminada de uno o mas
órganos o tejidos extralinfáticos, con o sin afección
concomitante de ganglios linfáticos.

SÍNTOMAS:

* A Asintomático.

* B Fiebre inexplicable mayor de 38° c. Sudores
Nocturnos, o pérdida de peso mayor del 10%.

(1,2,3,4,10,11,12,13,14.15.17.18.19).

MANIFESTACIONES CLINICAS:

En el 90% de los casos de EH se manifiesta inicialmente como una adenopatía superficial indolora, con la presentación en el 60 a 80% de las pacientes de compromiso de los ganglios cervicales, en el 6 al 20% de los axilares, y en 6 al 12 % de los inguinales como primer sitio de presentación. Kaplan notó que a menudo estas adenopatías son advertidas accidentalmente por la paciente, cuando experimentan dolor e hiperestesias en ganglios vecinos, cuyo agrandamiento es secundario a un proceso inflamatorio. En el 10% de las pacientes se descubre enfermedad intratorácica, sobretodo mediastínica, al momento de establecer el diagnóstico; sin embargo esta afección puede presentarse durante el curso de la enfermedad en mas del 50% de las pacientes con enfermedad no controlada. Es probable que el tumor mediastinico comprima la vena cava superior, traquea o bronquios. La EH en los ganglios del mediastino puede extenderse directamente al parenquimia pulmonar, lo que puede descubrirse por TAC. (1, 2, 3,4,10,11,12,15,16).

No es común encontrar afección de ganglios retroperitoneales o intraabdominales al momento de hacer el diagnóstico, pero cuando sucede así es mas frecuente en el subtipo de depleción linfocítica . Los ganglios en el abdomen quizá obstruyan los uréteres o alteren la circulación renal. La extensión directa del tumor a lo largo de los vasos linfáticos perineurales através de los agujeros intervertebrales y así el espacio epidural. Puede provocar dolor y compresión de la medula espinal.(2,11).

En aproximadamente el 30% de las pacientes, el bazo se compromete en el momento de la presentación inicial de la enfermedad. En aquellas con adenopatías cervicales, izquierda o bilateral, el 40 al 50 % manifestará compromiso abdominal, siendo mas frecuente los ganglios celiacos. En ausencia de compromiso de los ganglios hiliares o mediastinales, rara vez se involucran los pulmones o la pleura (1,2,11).

En la fase inicial, menos del 10% de las pacientes muestran afección hepática y por lo regular si hay afección esplénica. La diseminación al hígado al parecer es por vía hematógica: puede

haber extensión de los ganglios linfáticos al conducto torácico y luego al torrente sanguíneo, o invasión vascular directa y diseminación hematológica. Esto es más frecuente en pacientes con EH con depleción de tipo linfocítico.

La médula ósea puede estar afectada en la EH tipo depleción linfocítica, sobre todo en pacientes ancianos; la afección esquelética, por diseminación hematológica o por continuidad, se observa en algunas etapas de la enfermedad, en por lo menos 10% de las pacientes, y por lo general se presenta en vértebras dorsales o lumbares. Se manifiesta como una lesión osteoblástica, densa, que se acompaña de dolor, fiebre y aumento del nivel de fosfatasa alcalina sérica.

Puede haber complicaciones hematológicas a causa de sustitución de la médula ósea por EH y que se manifiestan como un cuadro hemático mielocítico, con anemia, (normocítica normocromica) que se acompaña de eritrocitos, poiquilocíticos nucleados, granulocitos inmaduros, trombocitosis o trombocitopenia, (2,11,12).

A medida que la enfermedad progresa puede aparecer granulocitosis, acompañada de linfopenia relativa o absoluta. Esto último puede indicar Enfermedad de Hodgkin avanzada y sin control. (1,2,10,11).

El daño renal se observa en la fase tardía de la enfermedad no controlada. La invasión de la piel es poco frecuente, pero puede aparecer como nódulos lisos, prominentes y rojizos o violáceos, que se encuentran con mayor frecuencia en el tronco.

El trastorno de la inmunidad celular provoca aumento de la susceptibilidad, las infecciones, en especial a las micóticas.

DIAGNOSTICO:

El diagnóstico de la Enfermedad de Hodgkin se basa en la demostración de una histología compatible, obtenida por biopsia quirúrgica adecuada.

Una exploración física cuidadosa y la atención que se presenta al interrogatorio son el fundamento de la valoración inicial de la extensión de la enfermedad.

Gammagrama por galio/67, para diagnosticar Enfermedad de Hodgkin en el mediastino.

Radiografía de tórax para revelar afección de ganglios en el mediastino, ileon y lesiones del parénquima pulmonar.

Pruebas de laboratorio: biometría completa con cuenta diferencial, cuenta plaquetaria, perfil hepático, nitrógeno ureico y ácido úrico.

Tomografía computarizada, ultrasonografía, linfangiografía, exploración quirúrgica.

Gammagrama hepatosplénico, revela presencia de EH en estos órganos.

Pielografía intravenosa, puede revelar ganglios retroperitoneales que deforman los uréteres.

Biopsia de medula ósea y de hígado, por vía percutánea puede detectar enfermedad en fase IV.

La biopsia de medula ósea, rara vez es positiva, y debe hacerse solo en pacientes sintomáticos (síntomas B).

Exploración quirúrgica del abdomen (laparotomía exploradora): se realiza cuando, hay duda sobre la elección del tratamiento, después de emplearse procedimientos más simples. Durante la

cirugía se explora con mucho cuidado todos los ganglios linfáticos abdominales accesibles del bazo y del hígado. Los ganglios sospechosos se extirpan para estudio histológico, el bazo y ganglios linfáticos del hilio esplénico se extirpan para estudio histopatológico. Se realiza biopsia con aguja y en cuña de hígado y biopsia ósea.

En mujeres en edad fértil, los ovarios a menudo se desplazan de su posición normal para ponerlos detrás del útero, con objeto de protegerlos contra la radioterapia que se aplicara a los ganglios linfáticos que se encuentran a lo largo de las arterias iliacas. (1,2,5,7,10,11,12,16).

Al momento del diagnóstico se descubre Enfermedad de Hodgkin en:

- FASE PATOLÓGICA I 10 A 15 %
- FASE PATOLÓGICA II 5 A 8 %.
- FASE PATOLÓGICA III 25 %
- FASE PATOLÓGICA IV 10 %.

Los tipos en que predomina los linfocitos o la esclerosis nodular se han considerado subtipos de EH con pronóstico favorable, ya que son entidades en fase I o II, con buenas oportunidades de tratamiento curativo. Los subtipos celularidad mixta y depleción linfocítica rara vez están localizados al momento de hacer el diagnóstico; suelen encontrarse en fase III o IV. La sintomatología B son características clínicas notables en estas categorías histológicas; además de mal pronóstico son desfavorables en cualquier paciente con EH. (1,2,3,4,10,11,16,17 19).

TRATAMIENTO:

El tratamiento curativo de la Enfermedad de Hodgkin puede comprender el uso de radioterapia, la quimioterapia, o ambas. El reconocimiento de las manifestaciones de la enfermedad, sus fases y otras características relacionadas con el pronóstico, permite una elección más racional del tratamiento.

Se acepta en general que la radioterapia ofrece el potencial para la cura en los estadios clínicos bajos de la enfermedad. En la radioterapia actual se emplean emisores de haces de megavoltaje, en circunstancias en que el campos y la dosis se controlan mejor, los tejidos vulnerables (corazón, pulmones) pueden protegerse mejor al evitar los campos estrechizados. A este respecto también es útil la capacidad para irradiar grandes zonas a la vez. Es más importante el que se haya reconocido la necesidad de una dosis tumoricida (3500 a 4500 rads) para prevenir la recurrencia local en la zona tratada. La radioterapia se acepta que constituye la terapéutica apropiada para las fases I a II ya sin enfermedad mediastínica masiva, y debe incluir por lo menos las zonas ganglionares supradiaphragmáticas. Los datos indican la estrategia del tratamiento extenso, incluyendo por lo menos los ganglios paraaórticos (infradiaphragmáticos) y del pedículo esplénico (radiación ganglionar subtotal), y de considerarse la radiación ganglionaria total. Este tratamiento permite que más del 75% de las pacientes permanezcan en la primera remisión a los 5 años, con mas del 90% de sobre vida. La mayoría de los que logran sobrevivir por mas de 5 años están curados.

La introducción de la quimioterapia intermitente en dosis alta, usando una combinación de cuatro medicamentos, no solo ha logrado la remisión completa en muchas pacientes, sino que también ha conducido a curaciones a pesar de la diseminación de la enfermedad. (1,2,3,4,5,9,11,14,16, 17,19).

El empleo de radioterapia y quimioterapia combinada en subconjuntos seleccionados de pacientes con EH al parecer limitada (fases clínicas I y II), pero con mal pronóstico, requiere

estudio adicional en lo que se refiere a la secuencia de las modalidades terapéuticas y valoración de la eficacia a largo plazo.

El tratamiento de la EH en fase III A, la radiación ganglionar total sin quimioterapia logra una supervivencia del 80% a los 8 años. Sin embargo, para lograr esta supervivencia muchas pacientes han requerido quimioterapia de rescate después de recaer. La recaída y la supervivencia breve constituyen problemas, sobretodo en enfermos tratados en fase inicial III 2 A. (40 % sobreviven a 8 años), en comparación con la fase III 1 A. Al agregar quimioterapia temprana aumenta la supervivencia global del primer grupo. El uso del tratamiento multimodal en la fase III 1 A. Deberá considerarse para aquellas con enfermedad voluminosa en el mediastino u otras lesiones intratorácicas extensas, o con mas de 4 focos de afección esplénica.

Las pacientes con fase IIIB o IV muestran una supervivencia limitada sin enfermedad activa si se les trata solo con radioterapia. Si la enfermedad no es alcanzada con la radioterapia, la quimioterapia es el tratamiento de elección. La combinación que se ha empleado durante muchos años es MOPP : Mostaza Nitrogenada, Vincristina (Oncovin), Prednisona y Procarbacida. Lográndose una remisión completa de un 50 a 80% de las pacientes sin tratamiento previo. En un 33% sufrirán recaída, y 25 a 50% tendrán remisión completa y larga.

Se ha usado otra combinación la AVBD: Adriamicina, Vinblastina, Bleomicina y Dacarbacina, en pacientes cuya enfermedad no cede con MOPP.

Sea cual sea la combinación usada, es necesario dar un mínimo de 6 ciclos, mensuales y por lo menos dos ciclos mas después de lograr la remisión; inclusive son necesarios 12 ciclos. (1,2,3,4,6,8,1,0,11,13,15,16,17,19).

Los factores que provocan un pronóstico malo, en pacientes con EH avanzada incluyen: edad mayor de 40 años, síntomas B, afección de la médula ósea, esclerosis nodular de tipo histológico, zonas múltiples de afección extraganglionar y quimioterapia anterior.

El tratamiento da lugar a riesgos y efectos secundarios inmediatos por la supresión medular debido a quimioterapia o lesión tisular después de la radiación. Los efectos locales de la radioterapia pueden causar hipotiroidismo, neumonitis, pericarditis y esterilidad. Los diversos fármacos pueden dar lugar a neuropatías, cardiotoxicidad o anomalías de la función pulmonar.

Existe un riesgo bajo de leucemia aguda después de usar radioterapia sola, y un riesgo evidente de leucemia aguda después de la quimioterapia, especialmente con sustancias alquilantes. El riesgo es aun mayor por la combinación de radio y quimioterapia.

Son frecuentes las anomalías de los cromosomas 5 y 7. En la quimioterapia y radioterapia ganglionar total hay un alto riesgo de esterilidad.

La posibilidad de supervivencia prolongada, e incluso la curación ocupa un lugar importante al sopesar riesgos y beneficios, pero la posibilidad de que se presente leucemia aguda u otro linfoma en pacientes curados, prohíbe el empleo de un tratamiento innecesario.

Pero, es esencial que el tratamiento de pacientes en estado III 1a, al menos se instituya lo mas pronto posible y de la manera mas completa; por lo que recomendamos el aborto, con el objeto de que pueda disponerse de manejo terapéuticos sin trabas (1,2,11).

ASPECTOS RELACIONADOS CON EL FETO:

INTRODUCCIÓN.-

El peligro para el feto por la Enfermedad de Hodgkin materna surge fundamentalmente del tratamiento y no de la enfermedad en si, la exposición a la quimioterapia en el primer trimestre el desarrollo fetal y a la radiación en cualquier momento del embarazo puede causarle anomalías. Esto ocurre si la exposición es inadvertida en un embarazo aun no sospechado, como por el tratamiento durante la gestación.

PATOGÉNESIS Y PATOLOGÍA.-

En 1973, Rothman, realizó una extensa revisión de la literatura que se ocupa de las neoplasias maternas y fetales coincidentes. Se descubrió un caso de un recién nacido con Enfermedad de Hodgkin que murió a causa de ella, a los 4 meses de edad que había nacido de una madre con EH.

Se informa que casi todos los antineoplásicos (antihodgkin) de uso común producen anomalías fetales en recién nacidos en casos aislados. La Mostaza Nitrogenada puede provocar aborto terapéutico e hipoplasia renal; en raras ocasiones el Clorambucilo puede causar anomalías similares, así como agenesia unilateral renal o de uréter, y la Ciclofosfamida administrada en el 1er trimestre lleva a deformidades similares.

La Procarbida produce la unión por membranas de los dedos de los pies con reducción del número de dedos y hemangiomas ocasionales cuando se administran durante el embarazo. (1,2,10,11,12).

MANIFESTACIONES CLINICAS Y HALLAZGOS DE LABORATORIO.-

Los dos defectos nocivos del tratamiento sobre el feto en desarrollo depende de la duración del embarazo en el momento de instituirlo y quizá también de su intensidad. En el recién nacido, las manifestaciones en los programas de tratamiento también incluyen la supresión de la médula ósea por los quimioterápicos y la supresión adrenal por el uso prolongado de corticosteroides.

TRATAMIENTO.-

No se conoce ningún método que permita prevenir la exposición fetal a las drogas que cruzan la placenta. De igual manera a pesar de la protección adecuada, cierta dosis de radioterapia pasara al feto por la dispersión. El tratamiento de las anomalías relacionadas con la modalidad terapéutica depende de la misma anomalía. La supresión del recuento sanguíneo debe ser tratado con el aporte de su producto al neonato y el uso de antibióticos por posibles infecciones o esteroides si se considera que el recién nacido esta suprimido adrenalmente. La fisioterapia y la rehabilitación pueden ser necesarias en los casos de anomalías somáticas.

PREVENCIÓN.-

La mejor manera de prevenir las anomalías es evitar la exposición a las modalidades terapéuticas si es posible. Es aconsejable la anticoncepción en los hombres y mujeres con probabilidades de engendrar niños y que estén recibiendo quimioterapia. Ya que una demora de su institución hasta lograr el parto puede ser factible en la Enfermedad de Hodgkin con una evolución indolente, que no avanza, y cuando la paciente lo permite.

Cuando el embarazo y la EH coinciden, el mantenimiento de un feto viable debe coincidir con un tratamiento adecuado inmediato y a largo plazo para la madre afectada. (1,2,11, 15, 16, 17, 19).

Respecto a la revisión de la placenta no se ha observado que la enfermedad de Hodgkin involucre a la placenta, sin embargo, en el linfoma no Hodgkin, ocasionalmente la involucra; observándose histopatológicamente nódulos firmes blancos, variando desde 3 mm. a 1cm de diámetro. El espacio intervilloso muestra infiltración masiva por grandes células linfoides atípicas con polimorfismos, núcleos irregulares y núcleos prominentes similares a los observados en el linfoma no Hodgkin. y se concluyó que esta información podría ser usada para el manejo de la madre y el feto (12).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Debido a que el Linfoma de Hodgkin con lleva a complicaciones de suma importancia, es necesario conocer su comportamiento clínico, y riesgos maternos y fetales, para disminuir la morbimortalidad materno/fetal.

HIPÓTESIS.

El embarazo agrava la evolución clínica del Linfoma de Hodgkin?

OBJETIVOS:

- 1.- *Reportar la evolución clínica de los diferentes casos presentados en un periodo de 5 años (1996 –2000) .*
- 2.- *Evaluar la terapéutica médica del Linfoma de Hodgkin asociado con el embarazo.*
- 3.- *Evaluar el pronóstico de los recién nacidos de madres con Linfoma de Hodgkin.*

JUSTIFICACIÓN:

El Centro Medico Nacional "20 DE NOVIEMBRE", es un centro de referencia de pacientes de alto riesgo, por contar con recursos tanto materiales como humanos para brindar una buena atención y mejorar la calidad de vida de las pacientes y sus productos, ya que el Linfoma de Hodgkin es un padecimientos diagnosticable.

Es imperativo, para el obstetra detectar y evaluar a toda paciente catalogada como de alto riesgo para presentar dicha enfermedad, realizando un buen control prenatal, ofreciendo métodos auxiliares de diagnóstico certeros, sencillos, inocuos; para otorgar un tratamiento oportuno y eficaz, para disminuir la morbimortalidad materno/fetal. Por lo que es importante conocer la evolución, terapéutica y pronóstico de la Enfermedad de Hodgkin durante el embarazo.

DISEÑO:

TIPO DE INVESTIGACIÓN.-

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, transversal y descriptivo en el Servicio de medicina Materno Fetal del Centro Medico Nacional "20 DE NOVIEMBRE", ISSSTE. Revisando 2150 expedientes clínicos, de los cuales se presentaron 5 casos con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin asociado a embarazo, en el periodo comprendido de enero de 1996 a septiembre del 2000.

GRUPO DE ESTUDIO:

Mujeres embarazadas de 15 a 42 años de edad, con diagnóstico establecido de Linfoma de Hodgkin.

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Reporte de tres casos.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Mujeres embarazadas de 15 a 42 años de edad, con diagnóstico establecido de Linfoma de Hodgkin.
- Mujeres embarazadas con diagnóstico previo de Linfoma de Hodgkin.
- Pacientes sometidas a quimioterapia o radioterapia, o ambas.
- Pacientes manejadas en el servicio de Medicina Materno Fetal.
- Pacientes a las cuales se resolvió su embarazo en el servicio de Medicina Materno Fetal. en el periodo de estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes embarazadas a las que no se resolvió su embarazo en el Servicio de medicina Materno Fetal.
- Pacientes que no concluyeron su embarazo con producto viable.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- Pacientes embarazadas con diagnóstico de Hodgkin que no fueron tratadas en el Servicio de Medicina Materno Fetal.
- Pacientes que no cuentan con expediente clínico completo.

CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS:

- Expediente clínico de la madre.
- Expediente clínico del recién nacido.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

CALENDARIO DE ACTIVIDADES:

01-03-2000 al 15-09-2000.

ANÁLISIS DE DATOS:

Recolección de datos de una computadora personal a través de la historia clínica realizada en cada una de las pacientes, reportando la evolución en cada uno de los casos.

Se utilizó el coeficiente de porcentaje para el análisis de los datos.

RECURSOS:

Físicos y humanos.

FINANCIAMIENTO:

Ninguno.

MATERIAL Y METODOS:

Se revisaron 2150 expedientes clínicos de todas las pacientes embarazadas que se valoraron en el Servicio de Medicina Materno Fetal, diagnosticando 5 casos de Linfoma de Hodgkin asociado al embarazo, de las cuales se excluyeron 2 pacientes que no concluyeron su embarazo con producto viable, obteniéndose los datos con ayuda del Departamento de Estadística y Archivo Clínico del Centro Medico Nacional "20 DE NOVIEMBRE", ISSSTE. En un periodo de 5 años de 1996 al 2000.

Se investigó en cada uno de los expedientes clínicos la edad de las pacientes, antecedentes ginecoobstétricos, evolución del embarazo, edad gestacional al momento de la terminación del mismo, vía de nacimiento y morbimortalidad materno fetal.

Se analizaron 3 pacientes que reunieron los criterios de inclusión antes mencionados.

Se utilizó en coeficiente de porcentaje para el análisis de los datos.

El número de embarazos por año y el número de casos de Linfoma de Hodgkin en los últimos 5 años; fue el siguiente:

AÑO	No DE EMBARAZOS	No DE CASOS DE LINFOMA DE HODGKIN	%
1996	581	1	0.17
1997	627	1	0.15
1998	420	2	0.47
1999	228	1	0.43
2000	294	0	0.00

RESULTADOS:

De las tres pacientes estudiadas se analizó la frecuencia del Linfoma de Hodgkin asociado al embarazo, por grupos de edad, quedando de la siguiente manera:

GRUPO DE EDAD	No DE CASOS DE LINFOMA DE HODGKIN	%
15 A 20 AÑOS.	0	0.00
21 A 25 AÑOS	0	0.00
26 A 30 AÑOS	1	33.33
31 A 35 AÑOS	1	33.33
36 Y MAS AÑOS.	1	33.33

El diagnóstico se realizó en el 100% de las pacientes por medio de biopsia de ganglios afectados e historia clínica y exploración física nos guio al mismo.

El tipo de variedad histológica de Linfoma de Hodgkin, fue el de esclerosis nodular en el 100% de todas las pacientes (variedad histológica que se presenta en pacientes jóvenes).

La vía de resolución del embarazo la dictó la indicación obstétrica, 1 paciente fue por vía vaginal (33.33%), y en 2 pacientes fue la vía abdominal (66.66%), producto en presentación pélvica y producto pretermino, respectivamente.

La edad gestacional de interrupción del embarazo fue en dos pacientes en embarazos a término (38 semanas), en un 66.66%, y en una paciente fue a las 34.3 semanas (33.33%).

Respecto, al peso de los productos al nacimiento fue, 2 productos en el rango de 2501 a 3000 grs., (66.66%), y un producto en el rango de 3001 a 3500 grs., (33.33%).

Una paciente presentó exacerbación de la enfermedad ameritando quimioterapia de rescate.

No se presentaron defunciones maternas ni perinatales.

ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS:

La incidencia del Linfoma de Hodgkin asociado al embarazo en este estudio realizado en el Servicio de Medicina Materno Fetal, del Centro Médico Nacional "20 DE NOVIEMBRE", durante el periodo comprendido de enero de 1996 a septiembre del 2000, fue de 0.13%, con una frecuencia de 1:1,000 nacimientos. Siendo similar a la incidencia reportada en la literatura mundial.

La patología se presentó en la primera cima de incidencia (25 a 40 años), como lo reporta la literatura mundial.

El control prenatal es de capital importancia para disminuir la morbimortalidad materno/fetal. En los casos de Linfoma de Hodgkin asociado al embarazo: este control precoz se traduce en diagnóstico temprano y tratamiento oportuno. En la presente revisión el 100% de las pacientes tuvieron control prenatal.

El diagnóstico del Linfoma de Hodgkin, se realizó en el 100% de las pacientes por medio de biopsia de ganglios afectados. Como lo marca la literatura.

La recaída de la enfermedad en pacientes tratadas se presentó en el 33.33%. Y en nuestra revisión no se confirmó.

Los efectos secundarios asociados al uso de quimioterapia están enfocados a trastornos gastrointestinales, infecciones dérmicas y neuropatías, como lo menciona la literatura. Se presentó en el 66.66 % de las pacientes estudiadas.

Los recién nacidos presentaron evolución satisfactoria y peso adecuado para la edad gestacional,, sin complicaciones infecciosas o inmunosupresión, en nuestro caso con egreso a las 72 hrs a su domicilio.

En lo que respecta, a la reducción de las tasas de mortalidad materna y perinatal, uno de los factores que influyen de manera importante es la observación estrecha de las pacientes y el inicio oportuno del tratamiento con quimioterapia combinada.

En esta revisión no se presentó mortalidad materna ni perinatal, gracias al control prenatal temprano, diagnóstico oportuno y uso de inductores de madurez pulmonar fetal e inicio de quimioterapia en los casos que lo ameritaron.

CONCLUSIONES:

- La incidencia del Linfoma de Hodgkin asociado al embarazo en el Servicio de Medicina Materno Fetal, del Centro Medico Nacional "20 DE NOVIEMBRE" en el periodo de enero de 1996 a septiembre del 2000, fue de 0.13 %, presentándose 1:1,000 nacimientos.
- La evolución clínica de los tres casos reportados fue diferente, ya que el diagnóstico se realizo en diferente edad gestacional, sin embargo, se considera favorable, respecto a la morbimortalidad materno/fetal.
- Se corroboró que el manejo con quimioterapia combinada es el tratamiento ideal para este tipo de linfomas.
- La Radioterapia durante la gestación esta contraindicada.
- El pronóstico de los recién nacidos de madre con Linfoma de Hodgkin es favorable hasta el momento.
- La morbimortalidad materno/fetal se reduce notablemente con el control prenatal precoz, diagnóstico temprano y tratamiento oportuno de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA.

- 1.- Gleicher, Medicina Clínica en Obstetricia, edit. Médica Panamericana. ed. 1996, pp 1202-1208
- 2.- R.A. Rifkind . A.Bank. Hematología Clínica. edit. Interamericana, 3ª edición, 1988, pp 137- 144.
- 3.- Resnik, Robert. Cancer During Pregnancy . Engl. J.Med. vol. 34 (2), July 8, 1999, pp 120-121.
- 4.- Meguerian-Bedoyan. Barouhiet. M.D., Lamant Laurence M.D., Anaplastic Large Cell Lymphoma of Maternal Origin Involving the Placenta: Case Report and Literature Survey. Am J. Surg Pathol . vol. 21 (10), October 1997, pp 1236-1241.
- 5.- Anselmo A.P. Cavalieri E. . Enrici Rm. Hodgkin's Disease During Pregnancy Diagnostic and Therapeutic Management Fetal Diagnosis and Therapy . vol. 14 (20) : pp 102-5.,
1999.
- 6.- Tartas N. Chacon R. Sánchez Avalos J.C. Hematologic Neoplasms and Pregnancy . Medicina vol. 55 (2): pp 155-8, 1995.
- 7.- Okechukwu C.N. Ross J. Hodgkin's Lymphoma in A Pregnant Patient with Acquired Immunodeficiency Syndrome. Clinical Oncology vol. 10 (6): pp 410-1 1998
- 8.- Gelb A.B. Van de Rijn M. Pregnancy Associated Lymphoma a Clinopathologic Study Cancer 78(2) : 304-10, 1996.
- 9.- Antonelli Nadine M. Dotters. Deborah J. Katz Ver J Cancer in Pregnancy a Review of the Literature . Part II. Obstetrical and Gynecological Survey vol. 51 (2): 135-142. February 1996.

- 10.- Fridman . Elaine. Jones. Glenn . W.Fetal out Come. After Maternal Radiation Treatment of Supradiaphragmatic Hodgkin's Disease . Association Medical Canadiense . vol. 149 (9): 121-83, novembre 1993.
- 11.- Arnold B. Gelbm . D. Matthijs. Van de Rijn , M.D., Rogert a Wanke M.D. Onsi W.Kamel M.D. Pregnancy Associated Lymphomas American Cancer Society . april 5, 1996.
- 12.- David Peleg. M.D. and Moshe Ben Ami M.D... Lymphoma Leukemia Complicating Pregnancy. Cancer Complicating Pregnancy vol. 25 number 2, june 1998.
- 13.-Harry L. Loachim and Harol Moroson, Lymphoma and Pregnancy: Clinical Observations and Experimental investigations. University Medical College New York, New York.
- 14.- Takahiro, Tsujimura M.D., Keishi matsumoto M.D., Katsuyuki Aozasa MA. Placental Involvement by Maternal Non-Hodgkin's Lymphoma. Arch. Pathol Lab. Med. vol. 117, march, 1993.
- 15.- Lieutenant Colonel, H.L. Riva. Paul S. Anderson and Capitain Jonh W. Ogrady Pregnancy and Hodgkin's Disease. Am.J. Obst and Ginec. october, 1993.
- 16.- S. Chas. Kasdon.M.D. Boston Mass. Pregnancy and Hodgkin's Disease With a Report of Three Cases. Am J . Obst and Ginec. february, 1949, vol. 52 number 2.
- 17.- H.L. SStewart jr. M.D. and Raymund. W. Monto M.D. Detroit Mich. Hodgkin's Disease and Pregnancy. Case Reports. vol. 63. number 3. Am.J Obst and Ginec, march, 1952.
- 18.- Richard M, Barry M.D. Henry D. Diamonst M.D. Lloyd F. Craver M.D. Influence of Pregnancy on the Course of Hodgkin's Disease, Am J. Obst and Ginec. August 15, 1962, vol. 84, no 4.

19.- Dina Steiner Salz M.D. Joachim Yahalon M.D, Arnon Samuelov M.D. and Aaron Polliack M.D. Non-Hodgkin's Lymphoma Associated with Pregnancy. a Report of Six Cases. with a Review of Literaturec. Cancer. 56:2087-2091, 1995.