



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO EN EL LINFOMA DE
HODGKIN**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A:

SANDRA GUTIÉRREZ FLORES

TUTORA: C.D. MARÍA EUGENIA RODRÍGUEZ SÁNCHEZ

ASESORA: C.D. MARÍA ELENA VELÁZQUEZ ROMERO

MÉXICO D. F.

2007



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.

Esta tesina esta dedicada a las personas más importantes en mi vida:

A mis padres por darme la vida, por su cariño, confianza y su siempre incondicional apoyo, por haberme dejado tomar mis propias decisiones y respetarlas, por ser los primeros en estar ahí cuando más lo necesito.

A mis hermanos por su comprensión, ayuda y compañía.

A mis amigos porque han sido parte importante de mi vida.

Agradezco a todos mis profesores que fueron un pilar muy importante durante mi formación.

A todos ustedes

ÍNDICE

1 INTRODUCCIÓN	7
2 HISTORIA Y DEFINICIÓN DEL LINFOMA DE HODGKIN	
Antecedentes históricos del linfoma de Hodgkin	8
Definición de linfoma de Hodgkin	9
3 SISTEMA LINFÁTICO	
Tejidos linfáticos primarios	10
Médula ósea	12
Timo	13
Tejidos linfáticos periféricos	14
Ganglios linfáticos	14
Filtración y fagocitosis de los ganglios linfáticos	17
Funciones inmunológicas de los ganglios linfáticos	19
Bazo	20
Sistema inmunitario cutáneo	21
Sistema inmunitario de las mucosas	21
Linfocitos	23
Morfología	23
Tipos de linfocitos	24
Desarrollo de linfocitos	25
Activación de linfocitos	25
4 ONCOGENES	
Inhibición de la proliferación celular	27
Regulación de la muerte celular programada	27
Tumores del sistema inmunitario	28
Características de la inmunidad frente a los tumores	28

5 EPIDEMIOLOGÍA

Género	30
Grupos étnicos	31
Nivel socioeconómico	31
Antecedentes médico-patológicos	31
Virus de Epstein-Barr	31
Factores genéticos	33
Factores ocupacionales	33

6 HISTORIA CLÍNICA

Anamnesis	34
Cuadro clínico	34
Exploración física de los ganglios linfáticos	35
Diagnóstico de presunción	40

7 EXÁMENES DE LABORATORIO TRAS EL DIAGNÓSTICO DE PRESUNCIÓN

Biopsia por aspiración de aguja fina	41
Biopsia excisional	42

8 RESULTADOS DE LA BIOPSIA

Células de Reed-Sternberg	43
Clasificación del linfoma de Hodgkin	45
Patrones histopatológicos	45
Predominio linfocítico nodular	45
Linfoma de Hodgkin clásico	47
Esclerosis nodular	47
Celularidad mixta	48
Rica en linfocitos	49

Depleción linfocítica	50
Inmunohistoquímica	50
Nomenclatura CD	52
Diagnóstico definitivo	53

9 EXÁMENES DE VALORACIÓN AL DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

Hemograma	54
Eritrosedimentación	54
Bilirrubina total	55
Albúmina	55
Imágenes radiológicas y de medicina nuclear	57
Radiografía de tórax	58
TAC (tomografía axial computarizada)	60
PET- CICLOTRÓN (tomografía por emisión de positrones)	62
IRM (resonancia magnética)	64
Laparotomía	64
Ecografía	65
Biopsia de médula ósea	65

10 CLASIFICACIÓN DE ANN HARBOR

Estadio I	68
Estadio II	68
Estadio III	68
Estadio IV	69

11 PRONÓSTICO

Inicial favorable	70
Inicial no favorable	70
Avanzado favorable	71
Avanzado no favorable	71

12 TRATAMIENTO	
Radioterapia	72
Campos de radiación	73
Dosis	74
Efectos secundarios	74
Quimioterapia	74
Terapia combinada para pacientes en estado inicial favorable	75
Terapia combinada para pacientes en estado inicial no favorable	75
Terapia combinada para pacientes en estado avanzado favorable	76
Terapia combinada para pacientes en estado avanzado no favorable	76
13 ASPECTOS BUCALES DEL LINFOMA DE HODGKIN	77
14 CONCLUSIONES	78
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	80

1 INTRODUCCIÓN

En el pasado el linfoma de Hodgkin era una enfermedad mortal. En los últimos años este padecimiento ha tenido un mejor pronóstico de vida para el paciente debido en gran parte a los métodos de diagnóstico que en la actualidad se emplean, en los que no sólo se da el diagnóstico definitivo si no que además se cuenta con pruebas y estudios complementarios que ayudan a que el linfoma de Hodgkin sea clasificado en 4 estadios clínicos y 5 variantes histopatológicas, lo que mejora la oportunidad de tratar al paciente de una forma más adecuada.

El médico especialista (oncólogo) y el cirujano dentista deben elaborar una historia clínica completa que incluya anamnesis detallada y exploración física (del área que les compete), ambos esenciales en un probable diagnóstico temprano de linfoma de Hodgkin.

El linfoma de Hodgkin es una neoplasia maligna de ganglios linfáticos, la OMS lo clasifica en 2 grupos; linfoma de Hodgkin clásico y predominio linfocítico nodular, el primero con 4 variantes histopatológicas.

Debido a que la enfermedad de Hodgkin es una neoplasia de ganglios linfáticos, en el siguiente trabajo se aborda el tema de sistema linfático al igual que el de linfocitos que son células que al pertenecer al sistema inmunitario tienen su origen en órganos del sistema linfático. Además, que de estos se deriva la célula de Reed-Sternberg que es la célula maligna del linfoma de Hodgkin.

2 HISTORIA Y DEFINICIÓN DEL LINFOMA DE HODGKIN

Antecedentes históricos

El linfoma de Hodgkin fue descrito por Malphigi en 1661, sin embargo no fue hasta 1832 que Thomas Hodgkin la describió desde un punto de vista clínico como un aumento de tamaño en los ganglios linfáticos y bazo (figuras 1 y 2). En 1898 (Esternberg) y 1902 (Reed) realizan la descripción histológica de la enfermedad; células gigantes multinucleadas conocidas como células de Reed - Sternberg, que se mezclan con un infiltrado variable de células inflamatorias de células reactivas no malignas y que hasta la actualidad son indispensables para el diagnóstico de linfoma de Hodgkin.⁽¹⁾

En 1950 Vera Peters y Middlemiss (1958) plantaron una clasificación en tres estadios y en 1965 en la conferencia de Rye Kaplan incluye un cuarto estadio para la enfermedad extranodal y fue en 1970 en el simposio de Ann Arbor, California cuando se da la clasificación anatómo-clínica por estadios empleadas en la enfermedad de Hodgkin que hasta la actualidad se mantiene vigente con modificaciones y adiciones que se le hicieran en Cotswolds, Inglaterra en 1989.

La actual clasificación de la OMS (2001) divide al linfoma de Hodgkin en dos grupos: linfoma de Hodgkin con predominio linfocítico nodular y linfoma de Hodgkin Clásico este último con cuatro variantes histopatológicas⁽²⁾

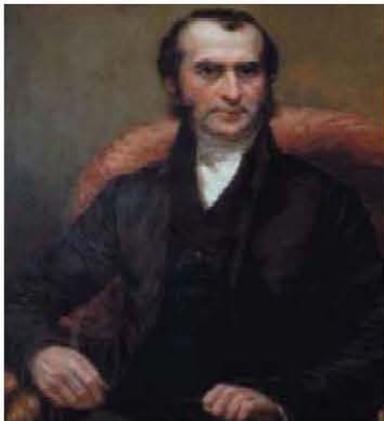


Figura 1 Thomas Hodgkin (1798-1866)⁽⁵²⁾ Figura 2 Alteración de ganglios linfáticos⁽⁵²⁾

Definición del linfoma de Hodgkin

El linfoma de Hodgkin es un tumor maligno de linfocitos caracterizado por la aparición de células de Reed-Sternberg (Fig.3).⁽³⁾

Se forma a partir de un linfocito B que se encuentra en proceso de maduración en un ganglio linfático donde sufre una alteración en los genes que regulan su capacidad para producir anticuerpos por lo que debería de sufrir apoptosis en el ganglio sin embargo, por motivos no bien conocidos tiene la capacidad de sobrevivir en el ganglio linfático y proliferar de forma incontrolada.⁽⁴⁾

El linfoma de Hodgkin también llamado enfermedad de Hodgkin es un cáncer del sistema linfático a continuación se describe este sistema.

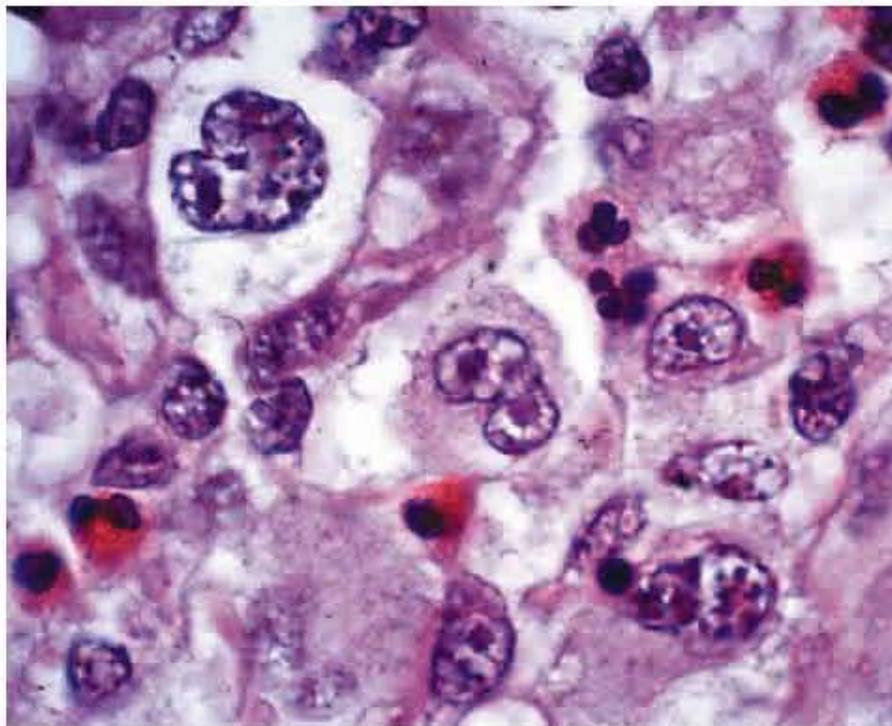


Figura 3 Al centro de la imagen la célula de Reed- Sternberg característica de la enfermedad ⁽⁵²⁾

3 SISTEMA LINFÁTICO

Para que las interacciones celulares como son las fases de reconocimiento y activación, se lleven a cabo los linfocitos y las células accesorias se localizan y concentran en tejidos y órganos definidos que también son lugares donde se transportan y concentran los antígenos extraños.

Los tejidos linfáticos(fig. 4)se clasifican en órganos generadores, también denominados linfáticos primarios, donde los linfocitos expresan por primera vez los receptores antigénicos y alcanzan la madurez fenotípica y funcional, y en órganos periféricos también denominados linfáticos secundarios, donde se inician y desarrollan las respuestas linfocíticas ante los antígenos extraños.

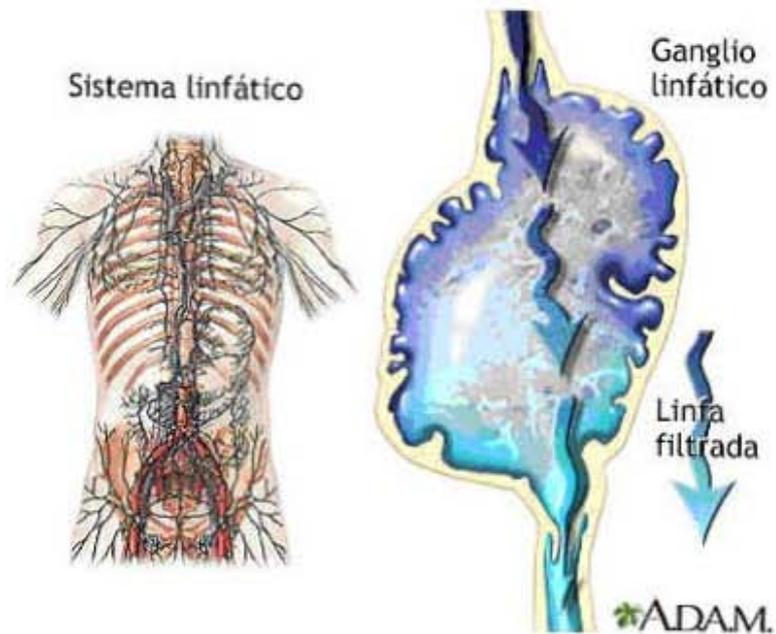


Figura 4 sistema linfático⁽⁵³⁾

Tejidos linfáticos primarios

- Médula ósea
- Timo (Fig. 4)

Tejidos linfáticos periféricos

- Ganglios linfáticos
- Bazo
- Sistema inmunitario cutáneo
- Sistema inmunitario de las mucosas

Los órganos generadores son la médula ósea donde se forman todos los linfocitos, y el timo donde las células de estirpe T maduran y alcanzan un estado de capacitación funcional.

Los órganos y tejidos linfáticos periféricos comprenden los ganglios linfáticos, el bazo, el sistema inmunitario cutáneo y el sistema inmunitario de las mucosas.⁽⁵⁾

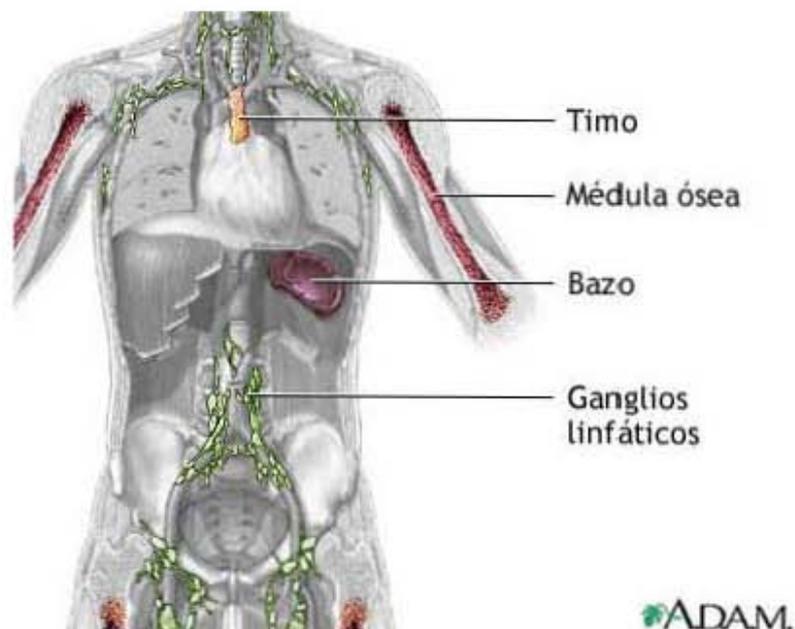


Figura 5 Principales órganos linfáticos ⁽⁵³⁾

Tejidos linfáticos primarios.

Médula ósea

Es el lugar de origen de todas las células sanguíneas circulantes del adulto y es donde maduran los linfocitos B.

La hematopoyesis es asumida gradualmente por la médula ósea y en especial por la que se encuentra en los huesos planos (Fig. 6).

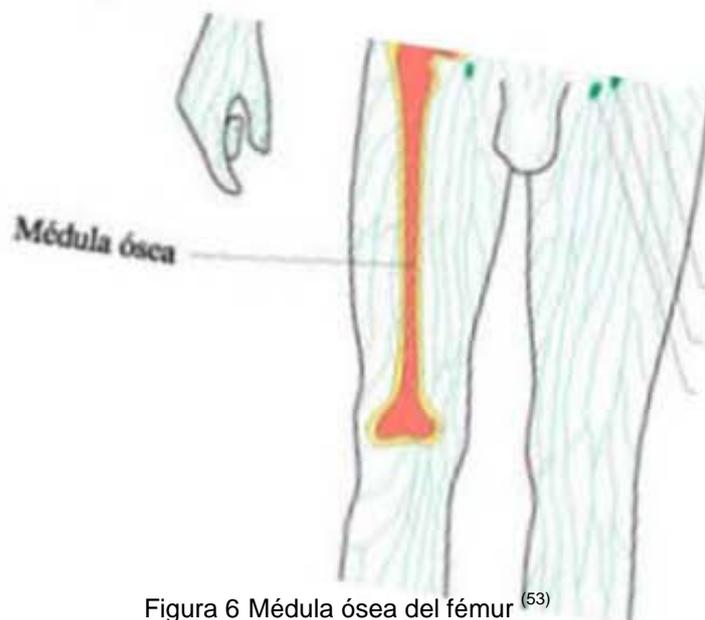


Figura 6 Médula ósea del fémur ⁽⁵³⁾

La médula roja de estos huesos está formada por una estructura reticular esponjosa situada entre trabéculas largas, los espacios están ocupados por células grasas, fibroblastos y precursores de las células sanguíneas. Además de renovar las células pluripotenciales y sus descendientes diferenciados, la médula contiene numerosas células productoras de anticuerpos. Estas células plasmáticas se forman en los tejidos linfáticos periféricos como consecuencia de la estimulación antigénica de los linfocitos B y posteriormente migran hacia la médula donde viven y continúan sintetizando anticuerpos durante muchos años. ⁽⁵⁾

Timo

Es un órgano bilobulado localizado en el mediastino anterior (fig. 7), cada lóbulo está dividido en varios lobulillos por tabiques fibrosos y cada lobulillo está formado por una corteza externa y una médula interna.⁽⁶⁾

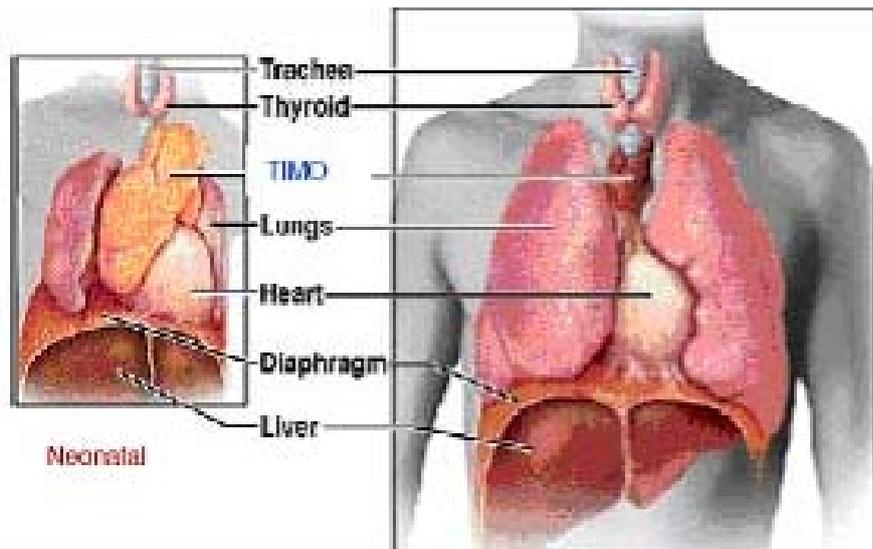


Figura 7 Ubicación del Timo ⁽⁵⁹⁾

La corteza contiene una densa colección de linfocitos T, mientras que la médula está formada por linfocitos dispersos. Es el lugar donde maduran los linfocitos T.

Los linfocitos del timo también llamados timocitos, son células de estirpe T en diferentes estadios de maduración. Los linfocitos T más inmaduros llegan a la corteza del timo a través de los vasos sanguíneos. La maduración empieza en la corteza, y mientras los timocitos maduran, se desplazan hacia la médula de manera que la médula contiene fundamentalmente linfocitos T maduros, solo estos últimos abandonan el timo y pasan a los tejidos linfáticos periféricos.

Durante la primera época de la vida este órgano resulta esencial para el desarrollo de la función inmunológica protectora.⁽⁵⁾

Tejidos linfáticos periféricos

Ganglios linfáticos.

Los ganglios linfáticos son los órganos en los que se inician las respuestas inmunitarias adaptativas a los antígenos transportados por la linfa.

Los ganglios linfáticos actúan como filtros, al poseer una estructura interna de tejido conectivo fino, en forma de red, lleno de linfocitos que recogen y destruyen antígenos por lo que los ganglios linfáticos forman parte del sistema inmunológico del cuerpo.

Tienen un tamaño menor a 1 cm de diámetro, de forma ovalada y formado por una corteza externa con una cápsula de tejido conjuntivo que rodea al ganglio y una zona medular. De la cápsula emergen trabéculas medias, que dividen al ganglio internamente (figura 8).

El parénquima está formado por nódulos o folículos linfoides a nivel de la corteza con una zona clara y redondeada llamada centro germinal rico en linfocitos B. ⁽⁵⁾

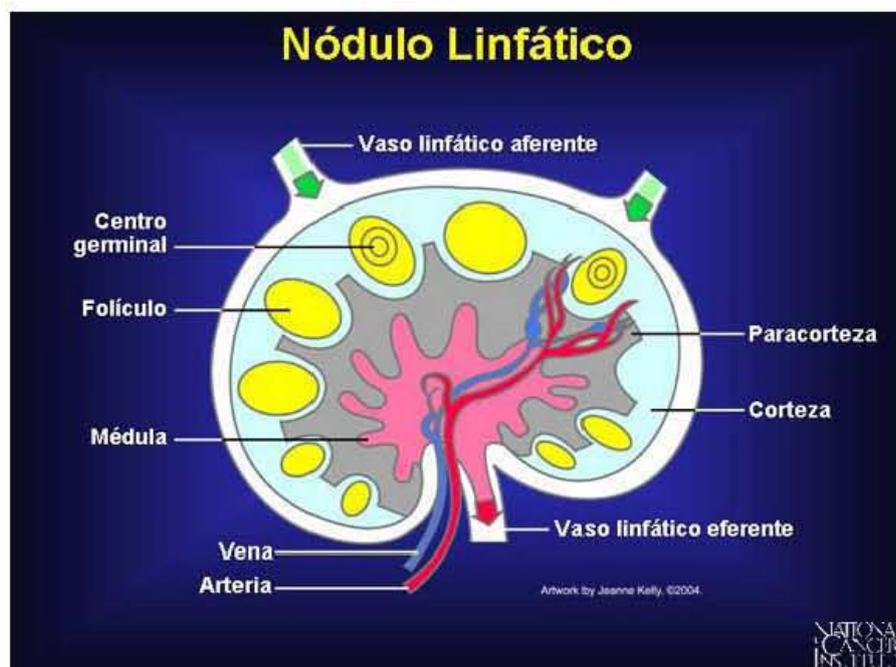


Figura 8 estructura de un ganglio linfático⁽⁵⁶⁾

Suelen agruparse formando cadenas:

- Cadena de ganglios submentonianos y submaxilares.
- Cadena de ganglios cervicales superficiales.

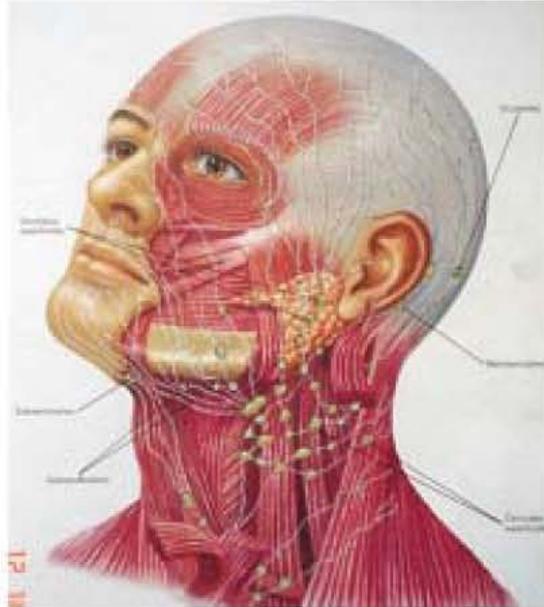


Figura 9 ganglios linfáticos superficiales ⁽⁷⁾

- Cadena de ganglios linfáticos cubitales superficiales.
- Cadena de ganglios preauriculares (Fig. 9 y 10).

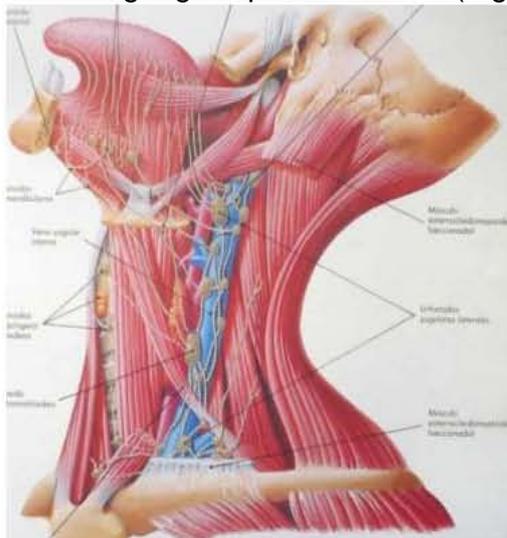
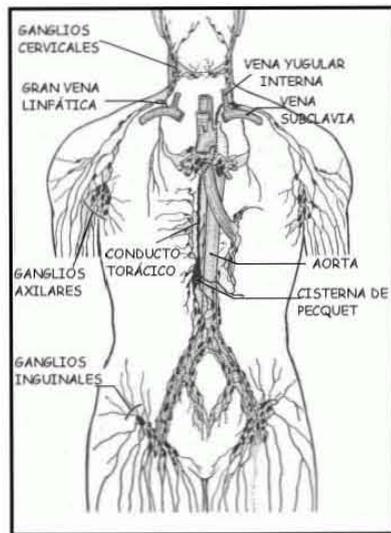


Figura 10 ganglios linfáticos con la vena yugular ⁽⁷⁾



- Cadena, ganglios axilares.
- Cadena, ganglios inguinales (Fig. 11).

Figura 11 cadenas ganglionares axilares e inguinales ⁽⁵⁶⁾

La médula del ganglio, esta situada en la parte central del ganglio, con senos medulares, por donde discurre el líquido linfático, cordones medulares, de tejido linfático difuso entre los anteriores. La médula es rica en células macrófagos, linfocitos B y T, y células plasmáticas.

La linfa difunde a través de la corteza hacia el seno medular y abandona el ganglio por los vasos linfáticos aferentes en el hilio.

Los antígenos son transportados hacia los ganglios linfáticos principalmente en los vasos linfáticos. Las funciones de captar los antígenos en sus puertas de entrada y de distribuirlos hacia los ganglios linfáticos depende fundamentalmente del sistema linfático. La piel, los epitelios y los órganos parenquimatosos contienen numerosos capilares linfáticos que absorben y drenan líquido intersticial de estos lugares. El líquido intersticial absorbido, denominado linfa, fluye a través de los capilares linfáticos hacia vasos linfáticos convergentes de mayor calibre que al final confluye en un gran vaso denominado conducto torácico. La linfa del conducto torácico drena en la vena cava superior, de modo que el líquido regresa hacia el torrente sanguíneo. Cada día retornan a la circulación litros de linfa, por lo que la alteración del sistema linfático puede producir edema con rapidez en los tejidos.⁽⁸⁾

Filtración y fagocitosis de los ganglios linfáticos

La linfa se filtra a través de los ganglios linfáticos al pasar por ellos estos a su vez son capaces de retener más del 90% de los antígenos que ingresan por las vías linfáticas.

La linfa suele atravesar los ganglios linfáticos antes de pasar a la sangre. De este modo los ganglios linfáticos eliminan bacterias y partículas que se encuentran en la linfa circulante. Por lo que ante una infección aguda se produce una rápida dilatación de los senos de los ganglios linfáticos de drenaje, por el ingreso de granulocitos, neutrófilos desde los vasos sanguíneos en especial de la medula. Estas células fagocitan las bacterias de la linfa e incrementan la capacidad de los ganglios para impedir la diseminación de la infección en el torrente sanguíneo. En caso de que la infección continúe aumenta la cantidad de macrófagos en el ganglio linfático. Los ganglios linfáticos retienen parte de las células cancerosas transportadas por la linfa al pasar estas al torrente sanguíneo ocurre el proceso llamado metástasis.

La acción filtrante de los ganglios linfáticos en enfermedades infecciosas y malignas causa en estos un aumento de su volumen e incluso sensibilidad.

La respuesta inmunológica primaria se inicia al entrar linfa con contenido de antígeno extraño que aparece por primera vez en el organismo.

El antígeno es retenido en el ganglio al ser captado y presentado por células dendríticas foliculares: debido al encuentro con los linfocitos no comprometidos recirculantes con receptores específicos para el antígeno.

Los linfocitos no comprometidos se activan y se inicia la respuesta inmunológica (Fig. 12)

Esta respuesta se inicia con linfocitos Th no comprometidos que unas 48 horas después aumentan de tamaño y se desarrollan a linfoblasto que sufren varias divisiones, así a los 5 días se observa una gran cantidad de linfoblastos.

Casi siempre después de la activación de linfocitos Th tiene lugar una rápida activación de linfocitos B no comprometidos con el consiguiente inicio de una respuesta humoral.

Todos los linfocitos B de cada centro germinativo se originan a partir de una única célula o de unos pocos linfocitos B activados y todos son específicos para el mismo antígeno.

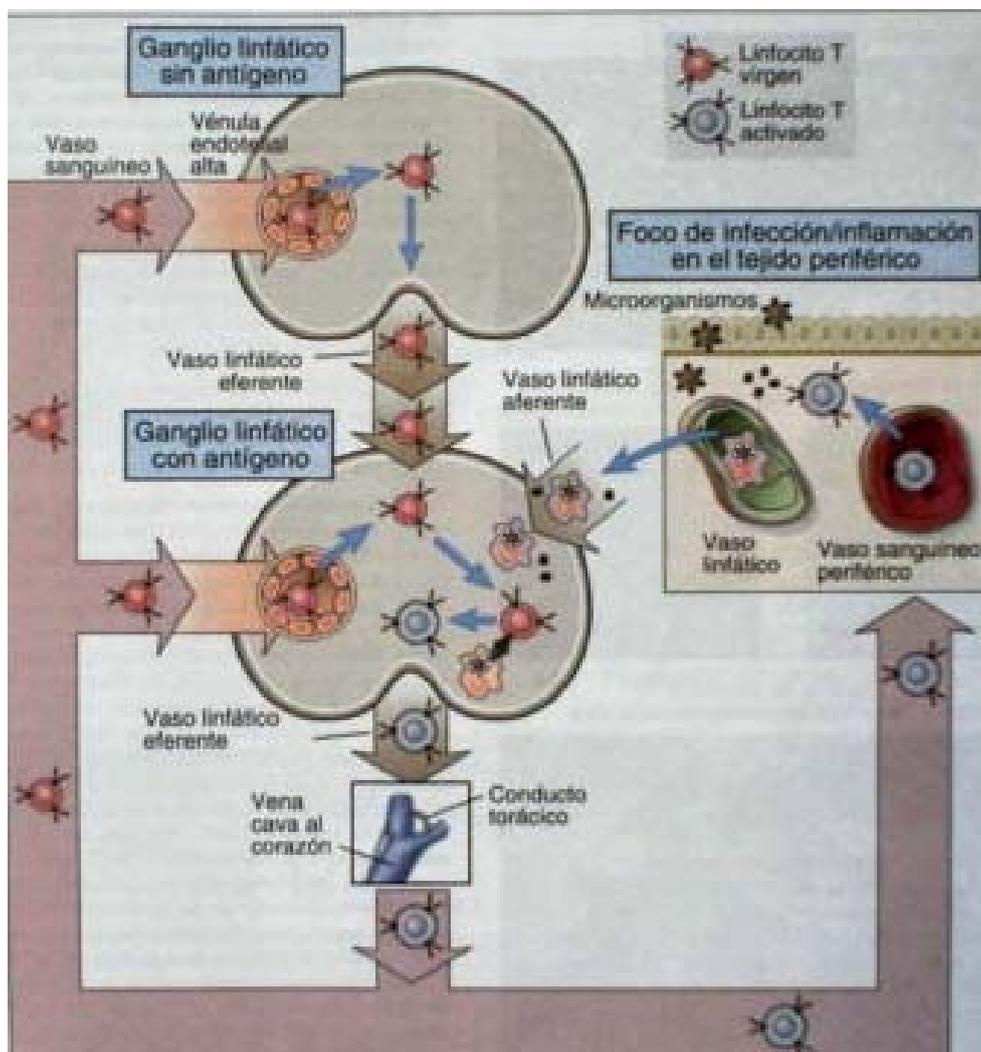


Figura 12 Acción del ganglio linfático en el sistema inmune ⁽⁵⁾

Funciones inmunológicas de los ganglios linfáticos.

Una vez que se interrumpe el estímulo antigénico es decir la eliminación de la infección involucionan los centros germinativos y los linfocitos B parecen sufrir muerte celular programada.

El aumento de tamaño del ganglio linfático, también se debe a que la estimulación antigénica incrementa la intensidad de la recirculación, por lo que es mayor la cantidad de linfocitos que atraviesan el ganglio linfático desde el torrente sanguíneo, con mayor probabilidad que lo encuentren los linfocitos no comprometidos específicos para el antígeno.

De esta manera durante la respuesta inmunológica en la linfa se detectan anticuerpos secretados por células plasmáticas generadas en el ganglio linfático.

Una respuesta inmunológica secundaria es aquella que se da cuando ingresa al organismo el mismo antígeno extraño que desencadenó la reacción inmunológica primaria (Fig.13), los procesos son los mismos solo que con mas fuerza y rapidez ya que es mas fácil activar los linfocito T y B de memoria.(7)

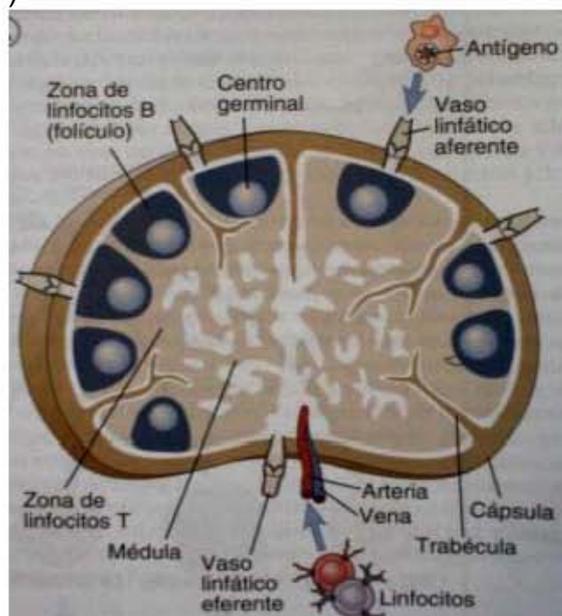


Figura 13 en los ganglios linfáticos se lleva a cabo una respuesta inmune ⁽⁵⁾

Bazo

El bazo es un órgano que pesa alrededor de 150 gr. en los adultos y que se localiza en el cuadrante superior izquierdo del abdomen (Fig.14 y 15).⁽⁶⁾

Una de las principales funciones del bazo es que participa activamente en el metabolismo del hierro.

Es el mayor de los órganos linfáticos y el único que se encuentra intercalado en la circulación sanguínea y no en la linfática.⁽⁷⁾

El bazo es lugar principal donde tienen lugar las respuestas inmunitarias a los antígenos que transporta la sangre.

El estroma está constituido por una cápsula de tejido conjuntivo denso que contiene algunas fibras musculares no estriadas y que envía hacia el interior trabéculas que lo dividen en lobulillos.⁽⁵⁾

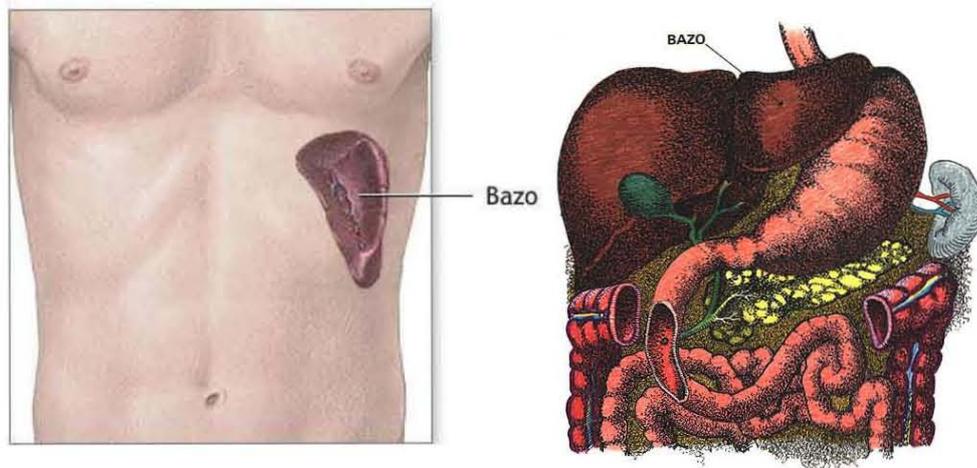


Figura 14 y 15 Posición anatómica del timo⁵⁵

Los macrófagos de la pulpa roja limpian la sangre de los microorganismos y otras partículas, además es el lugar principal de fagocitosis de los microorganismos recubiertos por anticuerpos por lo que el bazo es un filtro importante para la sangre. Las personas que carecen de él son muy susceptibles a las infecciones por bacterias encapsuladas.

Sistema inmunitario cutáneo.

La piel es el órgano más grande del cuerpo y forma una barrera física importante entre el organismo y su medio externo. Además, la piel participa de forma activa en la defensa del huésped y tiene capacidad para generar y mantener reacciones inflamatorias e inmunitarias locales. Muchas respuestas inmunitarias se dan en este tejido debido a los diversos antígenos que entran a través de ella.

Las principales poblaciones de celulares de la epidermis consisten en queratinocitos, melanocitos, células epiteliales de Langerhans, y linfocitos T intraepiteliales. Las células de Langerhans forman una red casi continua que les permite captar los antígenos que penetran a través de la piel.

Los linfocitos intraepidérmicos constituyen tan sólo el 2% de los linfocitos asociados a la piel, (el resto reside en la dermis) pueden expresar un grupo más restringido de receptores antigénicos que la mayoría de los linfocitos T de otros tejidos extracutáneos.

La dermis tiene linfocitos T y macrófagos dispersos. Los linfocitos T suelen expresar marcadores característicos de células activadas o de memoria.

Sistema inmunitario de las mucosas

Al igual que en la piel, estos epitelios son barreras entre el medio interno y externo, y por lo tanto, son un lugar importante en la entrada de microorganismos (Fig. 16). En la mucosa del aparato digestivo, los linfocitos se encuentran en gran número de tres regiones principales: dentro de la capa epitelial, dispersos por toda la lámina propia como placas de Peyer. En cada lugar, las células tienen un fenotipo y características funcionales diferentes. La mayoría de los linfocitos intraepiteliales son de estirpe T.

La lámina propia intestinal contiene una población mixta de células, entre las que figuran linfocitos T. La lámina propia intestinal contiene cantidades importantes de células plasmáticas y linfocitos B activados, así como macrófagos, células dendríticas eosinófilos y mastocitos.

Las respuestas inmunitarias a los antígenos orales difieren en algunos aspectos fundamentales de las respuestas a los antígenos que se encuentran en otras localizaciones. Las dos diferencias más llamativas son las altas concentraciones de anticuerpos IgA asociados a los tejidos mucosos y la tendencia de la inmunización oral con antígenos proteicos a inducir tolerancia más que activación de los linfocitos T. ⁽⁵⁾

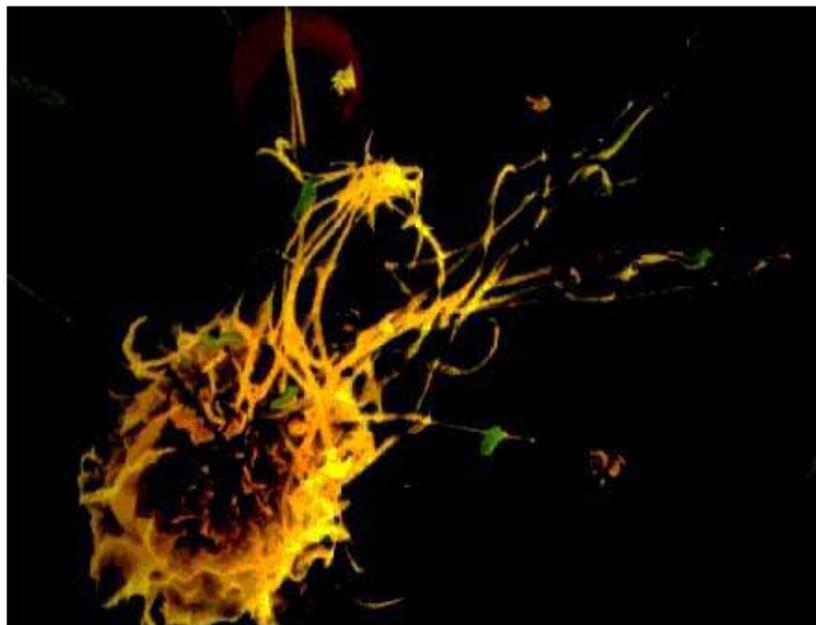


Figura 16 La piel es la primera barrera de protección en la
Figura célula de la piel atacando antígenos ⁽⁶²⁾

Linfocitos

Los linfocitos son las únicas células del organismo capaces de reconocer y distinguir específicamente diferentes determinantes antigénicos y, por tanto, son responsables de las dos características que definen la respuesta inmunitaria adaptativa, especificidad y memoria.(Fig. 17)

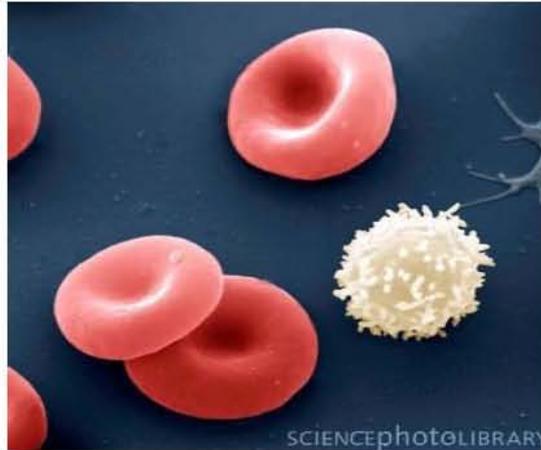


Figura 17 linfocito y eritrocitos ⁽⁶³⁾

Morfología.

Los linfocitos vírgenes que son los que no han sido estimulados previamente por antígenos, son los linfocitos pequeños, tiene un núcleo grande con heterocromatina densa y rodeado de un delgado borde de citoplasma que contiene pocas mitocondrias, ribosomas y lisosomas, y carece de organelas especializadas. Antes de la estimulación antigénica, los linfocitos pequeños se encuentran en estado de reposo (estadio G^0 del ciclo celular). Como respuesta a la estimulación, los linfocitos pequeños entran en el estadio G^1 del ciclo celular (linfocitos grandes o linfoblastos) en el que aumentan de tamaño, volumen de citoplasma y de ARN citoplasmático y número de organelas.

La población de linfocitos vírgenes se mantiene constante gracias a la producción de células nuevas a partir de progenitores de la médula ósea y de la muerte de las células que no entran en contacto con antígenos.

La función de los linfocitos vírgenes consiste en reconocer los antígenos e iniciar las respuestas inmunitarias adaptativas, si las células no entran en contacto con un antígeno, mueren en un proceso de apoptosis. Se calcula que la vida de un linfocito virgen es de unos pocos años. ⁽⁸⁾

Tipos de linfocitos

Los linfocitos están formados por distintos subtipos que difieren en sus funciones y productos proteicos, aunque morfológicamente son indistinguibles (Fig. 18).

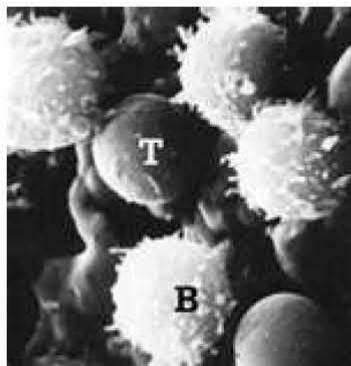


Figura 18 principales tipos de linfocitos ⁽⁶³⁾

Linfocitos B; son células que sintetizan anticuerpos, reconocen antígenos extracelulares, y se diferencian en células productoras de anticuerpos actuando así como mediadores de la inmunidad humoral (Fig. 19).

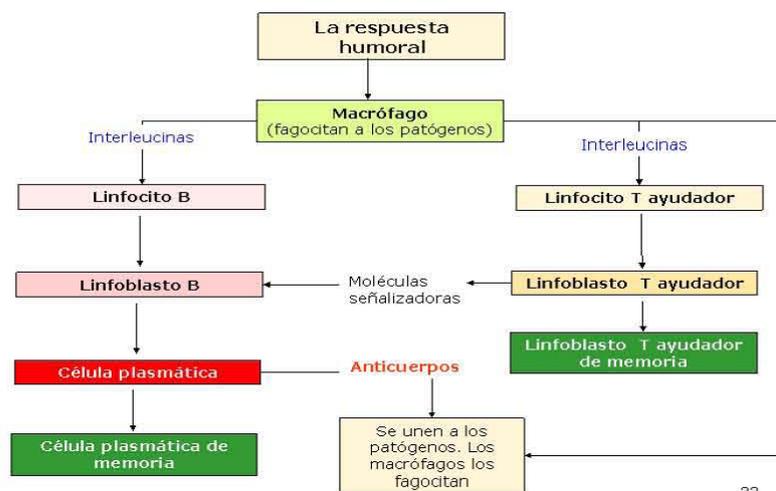


Figura 19 cuadro de células de la inmunidad humoral ⁽⁵⁾

Linfocitos T ; son células responsables de inmunidad celular, reconocen los antígenos de los microorganismos intracelulares y su función consiste en destruir estos microorganismos o las células infectadas.

Los linfocitos T, no sintetizan anticuerpo, solo reconocen antígenos peptídico que se unen a proteínas del huésped que están codificadas por genes del complejo principal de histocompatibilidad y se expresan en la superficie de otras células. ⁽⁵⁾

Desarrollo de los linfocitos.

Al igual que todas las células sanguíneas los linfocitos proceden de células pluripotenciales de la médula ósea.

Todos los linfocitos atraviesan fases de maduración durante las que expresan receptores de antígenos y adquieren características funcionales y fenotípicas de las células maduras. Los linfocitos B alcanzan su maduración en la médula ósea y los T en el timo, una vez que han madurado, entran en la circulación y se alojan en los órganos linfáticos periféricos. ⁽⁸⁾

Activación de los linfocitos

En las respuestas inmunitarias adaptativas los linfocitos vírgenes se activan por antígenos u otros estímulos para diferenciarse en células efectoras y de memoria (Fig. 20 y 21).

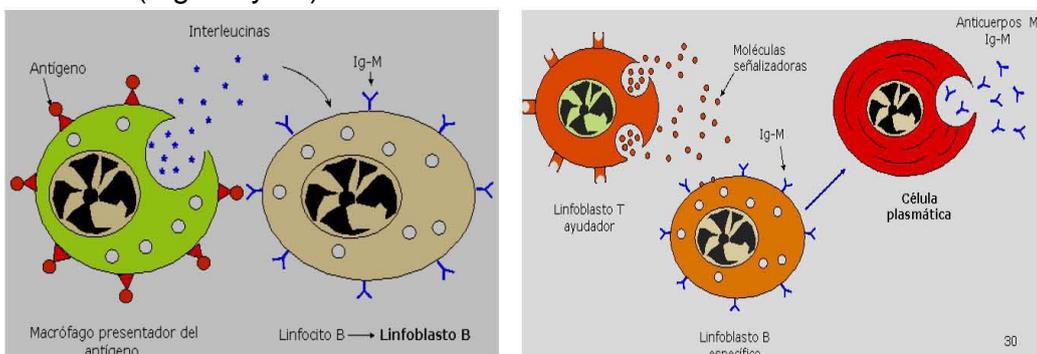


Figura 20 célula presentadora de antígeno. ⁽⁶⁴⁾ Figura 21 linfocito específico ⁽⁶⁴⁾

4 ONCOGENES

En algunos casos la transformación inducida por retrovirus se relaciona con la presencia de oncogenes o “genes del cáncer” de los que es portador el retrovirus.

Se ha demostrado que inducen transformación celular diversos agentes químicos, y físicos que producen mutaciones. La inducción de la transformación maligna con carcinógenos químicos o físicos abarca dos fases diferentes, inicio y promoción. Durante el inicio hay cambios en el genoma pero no produce por sí mismo transformación maligna, después del inicio, diversos promotores estimulan la división celular y producen esta transformación.

El tratamiento de células cultivadas normales con carcinógenos, químicos, radiaciones y ciertos virus puede alterar su morfología y propiedades de crecimiento. En algunos casos este proceso conocido como transformación, vuelve a las células capaces de producir tumores cuando se inyectan en ciertos animales. Se dice que estas células han experimentado transformación maligna y manifiestan propiedades semejantes a las células cancerosas.

La mayor parte de los virus RNA se replican en el citosol y no induce transformación maligna. En el tejido normal la homeostasis se conserva en un proceso muy regulado de la proliferación celular equilibrada por la muerte celular. Si sobreviene un desequilibrio ya sea en la etapa de proliferación celular o en la muerte de las células se desarrolla un estado canceroso. Los oncogenes y los genes supresores tumorales desempeñan una función relevante en este proceso al regular la proliferación o la muerte celular. Las siguientes son etapas de la oncogénesis. ⁽⁸⁾

Inhibición de la proliferación celular

Los protooncogenes y sus contrapartes oncogénicas codifican proteínas que inducen la proliferación celular. Algunas de estas proteínas funcionan como factores del crecimiento o receptores de estos factores.

En las células normales la expresión de los factores de crecimiento y sus receptores se encuentra regulada de manera muy precisa, por lo general las células de una población secretan un factor de crecimiento que actúa sobre las de otra población portadoras del receptor para ese factor con lo que estimulan la proliferación de las células del segundo grupo. La expresión inapropiada de un factor del crecimiento o su receptor puede ocasionar proliferación incontrolada.

Otros oncogenes de esta categoría codifican productos que funcionan en las vías de transducción de señales o como factores de transcripción. La hiperactividad de estos oncogenes puede causar proliferación descontrolada. Los genes relacionados con el cáncer de una segunda categoría denominados genes supresores de tumores o antioncogenes, codifican a proteínas que inhiben la proliferación celular excesiva. La inactivación de estos genes tiene como resultado proliferación descontrolada.

Regulación de la muerte celular programada

Los genes relacionados con el cáncer de una tercera categoría regulan la muerte celular programada. Estos genes codifican proteínas que bloquean la apoptosis o la inducen en esta categoría se encuentra el oncogen bcl 2 que tiene un papel relevante en la regulación de la supervivencia celular durante la hematopoyesis y la supervivencia de las células B y T seleccionadas durante la maduración. La mutación de los protooncogenes se ha relacionado también con transformación celular y puede ser un mecanismo de primera importancia mediante el que los carcinógenos químicos o la radiación X convierten a un protooncogen en un gen inductor del cáncer. ⁽⁸⁾

Tumores del sistema inmunitario

Los tumores del sistema inmunitario se clasifican como linfomas o leucemias. Los linfomas proliferan como tumores sólidos dentro de un tejido linfoide, como médula ósea, ganglios linfáticos o timo; incluye las variantes de Hodgkin y no Hodgkin. Las leucemias tienden a proliferar de manera independiente y se identifican por sus números incrementados en sangre o linfa. La leucemia se puede desarrollar en linajes mieloides o linfoides.

Características generales de la inmunidad frente a los tumores.

Los tumores expresan antígenos que el sistema inmunitario del huésped reconoce como extraños.

La capacidad inmunógena de los tumores implica que las células tumorales expresan antígenos que son reconocidos como extraños por el sistema inmunitario adaptativo, la defensa contra los tumores depende principalmente de los linfocitos T (Fig. 22).⁽⁵⁾

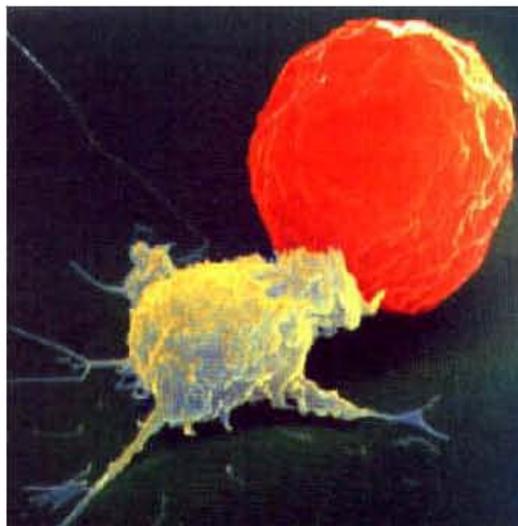


Figura 22 linfocito atacando a célula cancerosa ⁶⁵

Muchas veces las respuestas inmunitarias no pueden evitar el crecimiento de los tumores ya que las células tumorales (fig. 23) proceden de las células huésped y por lo tanto son iguales a las normales en muchos aspectos. La mayoría de los tumores solo expresan unos pocos antígenos que pueden ser reconocidos como extraños de modo que la capacidad inmunógena de gran parte de las neoplasias tiende a ser escasa. Debido al rápido crecimiento y a la propagación de los tumores puede sobrepasar la capacidad del sistema inmunitario para erradicar las células tumorales y el control del tumor requiere que todas las células neoplásicas sean erradicadas.⁽⁸⁾



Figura 23 célula tumoral ⁽⁶⁶⁾

5 EPIDEMIOLOGÍA.

La EH significa aproximadamente el 1% de todas las neoplasias malignas y el 10% de las neoplasias linfoides, siendo su incidencia en Europa en torno a 3 nuevos casos anuales cada 100.000 habitantes. A diferencia de los linfomas no-Hodgkin, su incidencia se mantiene estable en el tiempo.⁹

La EH mantiene abiertas una serie de cuestiones relacionadas con su biología y que lejos de ser resueltas por sus características epidemiológicas, son reforzadas por éstas.

La presentación del linfoma es por edades, con una distribución bimodal que puede sugerir la existencia de dos procesos diferentes, agrupados bajo el mismo aspecto histológico. Uno de estos procesos afectaría principalmente a la edad juvenil, con un pico de máxima incidencia entre los 20 y 35 años, para decrecer posteriormente su incidencia. El segundo pico de incidencia se da en adultos mayores alrededor de los 50 años e incrementa su frecuencia de forma progresiva hasta la senectud, con una distribución similar a la de la mayoría de los linfomas. Se ha sugerido que la Enfermedad de Hodgkin sería el resultado de dos agentes biológicos de forma que entre jóvenes estaría causada por un agente de baja infectividad, mientras que entre adultos la causa sería similar al resto de los linfomas.

Género

Existe para todas las edades un predominio en varones, siendo más común en las edades medias de la vida. Por variedad histológica se aprecia una mayor incidencia en hombres que en mujeres con una relación 2:1, excepto para la esclerosis nodular con una relación de 1:6. Esta alta incidencia de esclerosis nodular condiciona que en mujeres la enfermedad se diagnostique en estadios más tempranos.

Grupos étnicos

No existe certeza si las diferencias observadas entre distintas etnias corresponden a factores ambientales o genéticos. En Estados Unidos se observa una mayor incidencia entre la población blanca, que entre las etnias negras (3:2), pero éstas poseen una tasa menor de supervivencia. Destaca la baja incidencia observada en Japón y países asiáticos.⁽¹⁰⁾

Nivel socioeconómico

Existen diferencias significativas para las formas infanto-juveniles, en relación con una mayor o menor exposición a factores infecciosos. En los casos de edades más avanzadas no se observan grandes cambios.

Estas diferencias en nivel socioeconómico son la base de muchas de las diferencias geográficas y raciales encontradas en la EH.

Antecedentes médico-patológicos

Mayor incidencia en estados de inmunodeficiencia, pero con menor frecuencia que los linfomas no-Hodgkin.⁽¹¹⁾

Virus de Epstein-Barr (EBV)

Está considerado como un posible factor etiológico de la Enfermedad de Hodgkin. Esta hipótesis se basa en la evidencia de que pacientes que han sufrido mononucleosis infecciosa poseen un mayor riesgo de desarrollar Enfermedad de Hodgkin. Por su parte, los enfermos de Hodgkin presentan con gran frecuencia títulos elevados de anticuerpos anti-EBV, si bien este hecho puede estar condicionado por la afectación de la inmunidad celular

provocada por el linfoma. Por diversas técnicas de biología molecular se ha demostrado la presencia de DNA del EBV en una alta proporción de casos de EH. Este genoma de EBV es monoclonal y se sitúa en las CRS. El verdadero papel que juega el virus en el desarrollo y/o mantenimiento de la enfermedad está en discusión, sin que parezca, en cualquier caso, que es un factor único.⁽¹²⁾

Alrededor del 45 % - 60% de los pacientes con enfermedad de Hodgkin han estado en contacto con el virus de Epstein – Barr; la asociación entre este virus y el linfoma de Hodgkin es muy frecuente en Latinoamérica, incluyendo México y rara en países industrializados. En un estudio realizado en el hospital general de la ciudad de México el virus de Epstein Barr dedujo que el subtipo histológico más frecuente en el que se encontró este virus fue el de celularidad mixta, ya que de los 44 casos que presentaban este patrón histopatológico 31 tenían este virus.¹³El virus de Epstein-Barr se encuentra asociado a un número importante de neoplasias linfoides, como el linfoma de Burkitt endémico, enfermedades linfoproliferativas de pacientes inmunocomprometidos, linfomas T, periféricos, linfomas T-NK, linfomas nasales y linfoma de Hodgkin.

Algunos autores sugieren que pueden jugar un papel importante en el desarrollo de las neoplasias linfoides. Incluso en México se ha encontrado una asociación que va del 67 al 80%. En naciones en vías de desarrollo en

los subtipos celularidad mixta y depleción linfocítica (cuya variedad es mas frecuente en naciones en vías de desarrollo) un alto porcentaje de pacientes con linfoma de Hodgkin tienen títulos elevados de anticuerpos para VEB antes y durante el desarrollo de la enfermedad incluso los pacientes que han cursado por un cuadro clínico de mononucleosis infecciosa tienen mas probabilidades de desarrollar linfoma de Hodgkin.

La infección por HHV-6 es latente y la célula infectada por el virus es la célula de Reed - Sternberg llamada momificada. Un hecho relevante es que el HH-6 induce apoptosis en la célula infectada si el efecto apoptótico del HHV-6 sobre las células de Reed - Sternberg es confirmado el virus tendría un efecto protector en el papel patogénico de la enfermedad.⁽¹⁴⁾

El virus de Epstein-Barr tiende a afectar a linfocitos B. Aproximadamente el 90% de la población general que adquiere el VEB lo adquiere durante la infancia por ejemplo, haber padecido mononucleosis infecciosa aumenta hasta 3 veces la probabilidad de padecer linfoma de Hodgkin.

La infección por HHV-6 es latente y la célula infectada por el virus es la célula de Reed - Sternberg llamada momificada. Un hecho relevante es que el HH-6 induce apoptosis en la célula infectada si el efecto apoptótico del HHV-6 sobre las células de Reed - Sternberg es confirmado el virus tendría un efecto protector en el papel patogénico de la enfermedad. Se ha demostrado la participación del EBV entre el 45 y 60 % de los casos, estando íntimamente ligada esta relación a factores de diversa índole. Es así que existe un claro substrato racial, geográfico y de nivel socio-económico que parece influir la presencia de EBV no sólo en linfomas tipo Hodgkin sino también en, al menos, algunos tipos de linfomas no Hodgkin. La presencia de EBV presenta asimismo diferencias según diferentes grupos, siendo más frecuente en las edades pediátrica, especialmente por debajo de los 5 años y adultos mayores.^(12,14)

Factores genéticos

Los casos familiares no son muy frecuentes. En estos casos parece más importante el hecho de haber compartido un mismo ambiente y la exposición a los agentes, que una base genética.

Factores ocupacionales

Se ha descrito una mayor incidencia entre mineros del plomo, carpinteros, y otros trabajadores de la madera. ⁽¹⁵⁾

6 HISTORIA CLÍNICA

Anamnesis

Durante la anamnesis se debe indagar sobre antecedentes patológicos personales de enfermedad ganglionar, hematológica o inmunológica en familiares de primera línea. Antecedentes patológicos personales de linfadenopatías, así como los síntomas actuales¹⁶ Durante la anamnesis se debe indagar sobre:

- Antecedentes sobre lo relacionado con inmunodeficiencias congénitas y adquiridas ya que se ha descrito que pacientes a los que se les ha extirpado el apéndice o las tonsilas, tienen mayor riesgo de linfoma de Hodgkin^(16,17)

Cuadro clínico

- General Aparición de adenopatías: El paciente puede palpase adenopatías, que han crecido durante pocos meses, o visualizarse una masa mediastínica en una radiografía de tórax realizada por otro motivo¹⁶. La detección es casual, el paciente puede palpar nódulos inflamados en la región cervical y supraclavicular donde es más común^{17,18} (60- 80% de los casos), que empiece a afectar la enfermedad de Hodgkin, axilas (10 a 20%) ingles (6-12%).^(19, 20)
- Dolor después de la ingesta de alcohol; aunque es todavía inexplicable se ha comprobado el dolor en el ganglio agrandado a las horas de la ingestión de alcohol.
- Prurito generalizado sin erupción
- Fatiga

Los siguientes síntomas son conocidos como síntomas "B", cuando el paciente no los presenta se cataloga como "A" (referencia en estadios clínicos).

Síntomas B

- Fiebre vespertina de más 38° ; fiebre sin infección, frecuente en los estadios finales de la enfermedad^{21, 22}
- Pérdida de peso de más del 10 % sin causa aparente
- Sudoraciones nocturnas

Otros síntomas

- Astenia
- Ictericia
- Edemas periféricos
- Masas mediastinales: que causen tos disnea o dolor torácico.

Exploración física de ganglios linfáticos en cabeza y cuello

Es importante además de la historia clínica completa del paciente, el cirujano dentista realice una adecuada exploración física en la que la palpación y la inspección del área que nos compete como lo es cabeza y cuello pueden llegar a determinar ganglios aumentados de tamaño, cambios de coloración en piel, dolorosos, cambios en su consistencia etc. Los ganglios linfáticos se perciben al tacto blandos y móviles su tamaño varía dependiendo la zona al igual que el número de éstos en cabeza y cuello suelen ser del tamaño de un frijol y en ciertas regiones del cuerpo pueden ser mejor detectados que otros, algunos pacientes pueden llegar a tener un poco de sensibilidad a la palpación de éstos. En busca de posibles infecciones de cabeza y cuello o procesos malignos se debe de explorar ganglios linfáticos con alteraciones de forma, tamaño, coloración, consistencia movilidad, fijación a los tejidos

circundantes y delimitación de sus contornos. Los ganglios linfáticos aumentados de tamaño y yuxtapuestos, de modo que se perciben mas como una masa de gran tamaño se denominan conglomerados.

Se debe de observar la sensibilidad que existe al tacto, así como los cambios de color o enrojecimiento en la piel y cualquier aumento del grado de vascularización, calor o pulsaciones.

La sensibilidad al tacto indica casi siempre inflamación. Los ganglios cancerosos son duros y no suelen ser dolorosos, en las infecciones bacterianas se pueden notar calientes o sensibles al tacto.

Al hacer la exploración física de los ganglios se debe de tener en cuenta que cuánto mas duro y delimitado esté el ganglio, mayor es la posibilidad de que se trate de un tumor maligno; si el ganglio es sensible mayor será la probabilidad de infección. Durante la palpación debemos tener en cuenta que los ganglios no tienen pulso, las arterias si. Y que la existencia de un nódulo supraclavicular palpable en el lado izquierdo es un signo de que muy probablemente exista un proceso maligno en abdomen o tórax.

Las infecciones de algún lugar del cuerpo drenan hacia los ganglios linfáticos de esa zona, así por ejemplo, las infecciones del oído drenarán hacia los ganglios preauriculares.

Al hacer la exploración física de cabeza y cuello le pediremos al paciente que incline su cabeza hacia delante para relajar los tejidos y mejorar el acceso a la palpación.

Los ganglios se exploran de la siguiente manera.

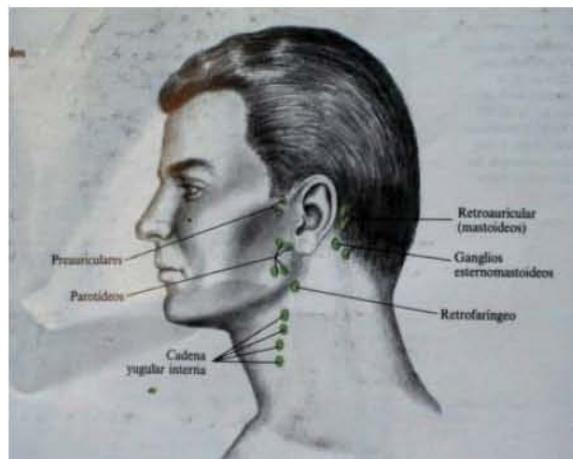


Figura 24 localización de ganglios preauriculares, parotídeos, retroauriculares, esternocleidomastoideos, retrofaringeos. ⁽¹⁸⁾



Figura 25 palpación de ganglios Parotídeos

Figura 26 Palpación de ganglios esternocleidomastoideos

- Los ganglios parotídeos se encuentran por delante de la oreja, forman grupos entre la parotida y la faringe (Fig. 25).
- Los ganglios preauriculares están por delante del tragus del oído reciben vasos provenientes de las cejas, párpados, pómulos, pabellón de la oreja y conducto auditivo externo.
- Los ganglios retroauriculares y esternocleidomastoideos se encuentran por detrás del oído, (Fig. 26) reciben vasos del conducto auditivo externo, piel de la cara posterior de las orejas y región temporal del cuero cabelludo, estos crecen o se inflaman si existe infección en algunas de estas zonas.

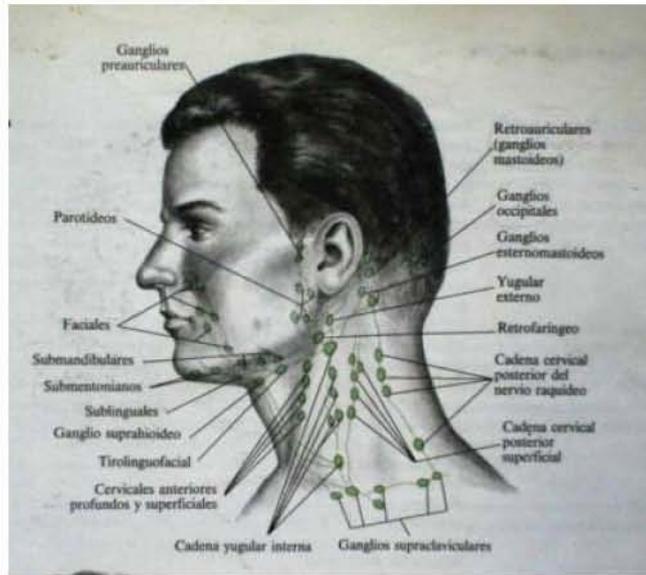


Figura 27 cadenas ganglionares ⁽¹⁸⁾



Figura 28 palpación de ganglios cervicales posteriores superficiales

Figura 29 palpación de ganglios occipitales

- Los ganglios occipitales (Fig. 29), se localizan en la parte posterior de la base de cráneo reciben vasos linfáticos de la parte posterior del cuero cabelludo y drenan las cervicales profundas. Cualquier infección localizada o difusa puede originar adenopatías occipitales uni o bilaterales.
- Los ganglios cervicales posteriores superficiales se encuentran a lo largo del músculo esternocleidomastoideo, al momento de palparlos el cuello del paciente deberá estar relajado (Fig. 28).

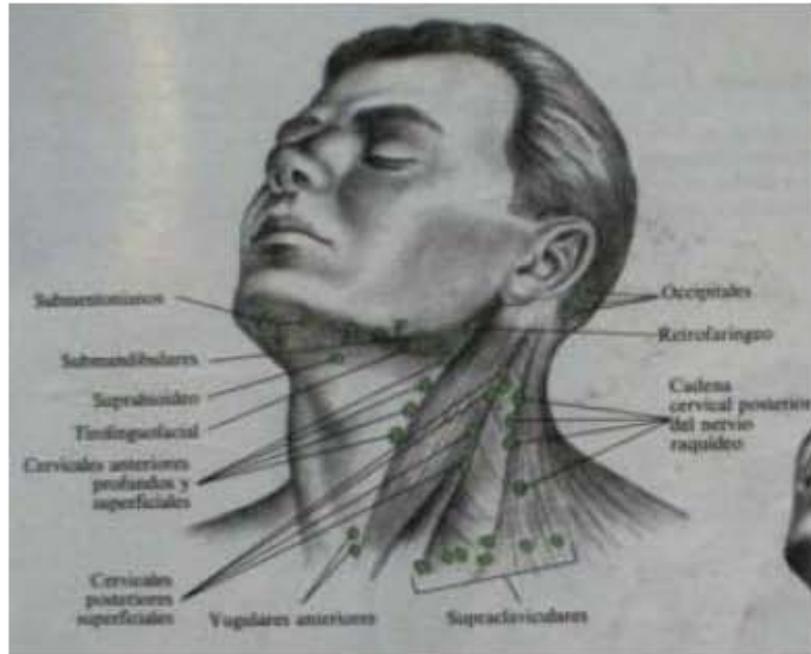


Figura 30 Ganglios linfáticos del cuello⁽¹⁸⁾



Figura 31 Palpación de ganglios submandibulares

Figura 32 Palpación de ganglios Supraclaviculares

- Los ganglios submandibulares aumentan de tamaño en infecciones de tonsilas y faringe. Drenan algunas partes de la boca y la garganta (Fig. 31).

En la región supraclavicular encontramos la zona de los nódulos de Virchow (Fig. 32) de especial interés por su relación con abdomen y tórax como ya se mencionó.

Se debe realizar un examen minucioso de la región ganglionar afectada con descripción del número de adenopatías, su tamaño consistencia localización específica (cervical: grupo y/o cadena específica u órganos como el hígado y bazo aumentados de tamaño).

A la palpación los ganglios linfáticos suelen tener un aumento de tamaño por lo general no son dolorosos. Al comienzo de la enfermedad la región cervical y supraclavicular tienden a verse afectados más comúnmente.

Si los ganglios linfáticos del tórax están afectados, pueden ejercer presión sobre la tráquea y causar dificultades para respirar, tos o molestia torácica.

El médico general debe estar atento a un ganglio agrandado sin una razón obvia sobre todo si este continúa creciendo o no reacciona ante antibióticos si se considera infectado. ⁽²³⁾

Diagnóstico de presunción

Ante la sospecha clínica de linfoma de Hodgkin el médico especialista debe solicitar las siguientes pruebas con la finalidad de llegar al diagnóstico definitivo:

- Biopsia por aspiración del ganglio linfático afectado.
- Biopsia excisional.
- Inmunohistoquímica

A continuación se describen estas pruebas con las que se llega a un diagnóstico definitivo.

7 EXÁMENES DE LABORATORIO TRAS EL DIAGNÓSTICO DE PRESUNCIÓN

Biopsia por aspiración con aguja fina

Consta de introducir una aguja delgada a una pequeña incisión quirúrgica con la aplicación de anestesia local (Fig. 33). Este tipo de biopsia ha adquirido una mayor importancia en los últimos tiempos sin embargo aún existen controversias sobre su aplicación y se recomienda que solo se utilice como un estudio orientativo que no debe ser suficiente para el inicio del tratamiento.⁽²⁰⁾

En un estudio realizado de 1999 al 2004 se demostró que la biopsia de aspiración con aguja fina indica que es un método de diagnóstico fiable y preciso para el linfoma de Hodgkin. En él se dedujo que esta prueba tiene una certeza del 70 a 80 % sin embargo ya que el diagnóstico del linfoma de Hodgkin depende del reconocimiento de células de Reed -Sternberg y estas son escasas en algunos patrones histológicos esta técnica debe ser respaldada por estudios inmunohistoquímicos y se propone que si estos son positivos ninguna otra confirmación de los tejidos son necesarios.⁽²⁾

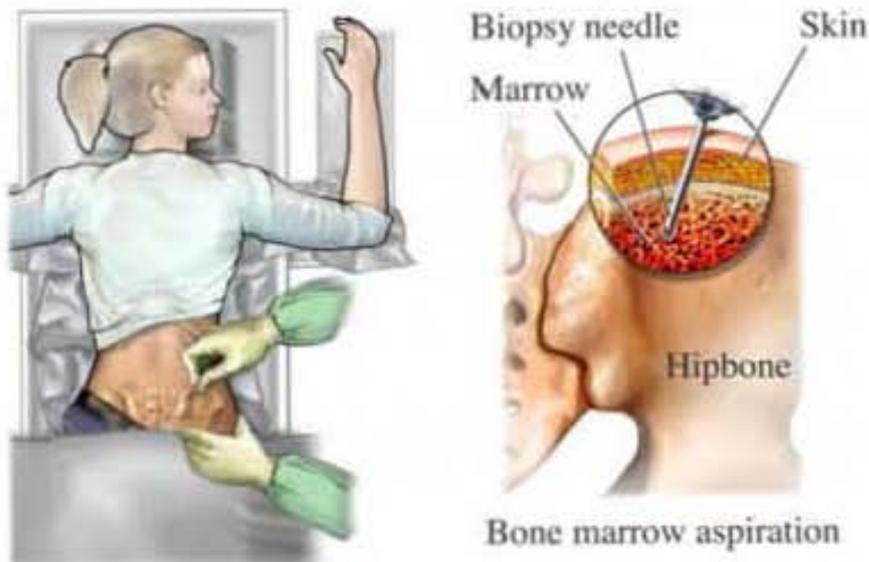


Figura 33 biopsia por aspiración con aguja fina⁽⁶³⁾

Biopsia excisional

Es la extirpación completa de un órgano o tumor que incluye tejido normal adyacente como margen de seguridad.

Se realiza normalmente en el quirófano bajo anestesia general o local y esta indicada en caso de:

- Extirpación de adenopatía aislada.
- Tumores de mama pequeños.
- Lesiones cutáneas sospechosas.

La biopsia excisional se utiliza para diferenciar entre tejido normal y tejido patológico y es la más recomendada en caso de sospechar de un tumor maligno de ganglios linfáticos. ^(16, 22)

La biopsia ganglionar excisional para estudio histopatológico, es el procedimiento de diagnóstico de elección en pacientes en los que la linfadenopatía periférica es la manifestación clínica más importante. ⁽²²⁾



Figura 34 biopsia excisional ⁶²
cirugía menor



Figura 35 ganglio linfático extirpado ⁶²
tras la biopsia excisional

En la figura 34, se aprecia la biopsia excisional de una linfadenopatía, en la figura 35 se muestra el ganglio linfático extirpado por completo. ⁶²

8 RESULTADOS DE LA BIOPSIA

Una biopsia de linfoma de Hodgkin clásico generalmente muestra el tipo característico de células conocidas como Reed-Sternberg que es la célula maligna presente en los subtipos clásicos del linfoma de Hodgkin. En el linfoma de Hodgkin con predominio linfocítico nodular están ausentes y se presenta un tipo de célula llamada linfocito / histiocito o palomita de maíz.^(25, 28, 29)

Célula de Reed y Sternberg

La condición indispensable para el diagnóstico histológico del linfoma de Hodgkin es el hallazgo de las células de Reed-Sternberg.

Esta célula tiene un citoplasma abundante en general algo eosinófilo con un diámetro que oscila entre los 15 y 45 micrómetros se distingue fundamentalmente por un núcleo multilobulado o por ser multinucleada con nucléolos grandes redondeados y prominentes.^(10, 15, 24, 25)

Especialmente característicos son dos núcleos o lóbulos nucleares dispuestos en espejo, cada uno de ellos con un gran nucléolo acidófilo rodeado por una zona clara en conjunto adoptan un aspecto de ojo de búho la membrana nuclear esta bien definida (Fig. 36)^(26,27,29,30)

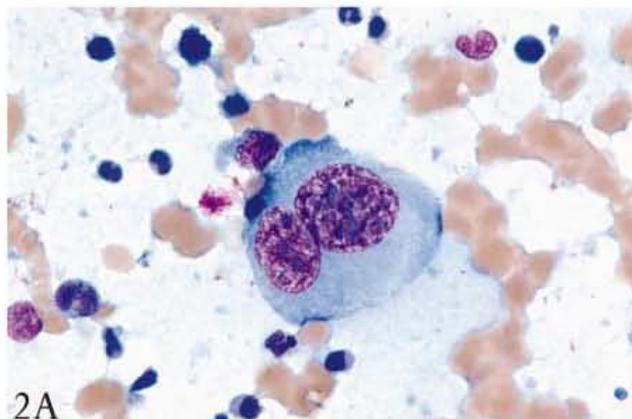


Figura 36 Célula de Reed-Sternberg clásica con ojos de búho⁽²⁴⁾

Este tipo de células de Reed-Sternberg clásicas son frecuentes en el subtipo de celularidad mixta y menos abundantes en la esclerosis nodular y raras en el predominio linfocítico ya que en estos predominan otras variantes de las células de Reed-Sternberg. (3, 25, 28, 29, 33)

Tanto las células diagnósticas de Reed-Sternberg como las de predominio linfocítico derivan del centro germinal. (10, 11, 15, 24, 25)

Las células de Reed-Sternberg poseen reordenamientos de los genes de las inmunoglobulinas y portan además hipermutaciones somáticas características de las células del centro germinal. Sin embargo, mientras las células del predominio linfocítico nodular, a pesar de presentar una elevada tasa de mutaciones, son comparables a las células centrogerminales, codifican productos genéticos viables y están ligados a regulación por exposición de antígeno. (4, 10, 11, 16, 17)

Las células clásicas de Reed-Sternberg poseen una alta tasa de mutaciones y una estructura molecular que impide que sus productos genéticos sean transcritos, lo que sugiere que se trata de células marcadas para un proceso de apoptosis, que no se desencadenan por motivos aún desconocidos. (4, 12, 17, 19, 24)

Trabajos recientes indican que las células de RE son clones de células neoplásicas B y que son causa de los síntomas de la enfermedad de Hodgkin además de promover su propio crecimiento y evadir la vigilancia inmune, estas células pueden llegar a derivarse de células T, sin embargo, por lo general proceden de los centros germinales del tejido linfoide. (25, 27, 29,

³⁰ De las biopsias de tejidos afectados por el linfoma de Hodgkin solo el 1% son células de Reed y Sternberg el resto son linfocitos macrófagos, granulocitos y eosinófilo hecho por el cuál suele ser difícil su diagnóstico en su variante de predominio linfocítico ya que son raras en comparación con el infiltrado inflamatorio que las rodea. (4, 25, 27, 31, 35)

En las células de Reed - Sternberg hasta un 70% de los casos de tipo celularidad mixta y en una fracción menor del tipo de esclerosis nodular es posible identificar el VEB lo que hace pensar que el virus juega un papel etiológico.^(10, 13, 15)

El infiltrado de células inflamatorias no neoplásicas característico parece consecuencia de la acción de diversas citoquinas secretadas por las células de Reed - Sternberg. Además, las células reactivas en lugar de ser espectadores inocentes pueden sintetizar factores que favorecen el crecimiento y la supervivencia de las células RS.^(16, 24, 25, 27)

Clasificación del linfoma de Hodgkin.

La actual clasificación de la OMS (2001) la divide en dos grupos:

1. Predominio linfocítico nodular
2. Linfoma de Hodgkin clásico con 4 variantes histopatológicas
 - Esclerosis nodular
 - Clásico rico en linfocitos
 - Celularidad mixta
 - Depleción linfocitaria ^(12, 13, 29, 31, 33)

Patrones histopatológicos del linfoma de Hodgkin

Predominio linfocítico nodular

Representa solo el 5% de los casos de linfoma de Hodgkin está asociado con el pronóstico más favorable.

Se caracteriza por un elevado número de linfocitos reactivos pequeños y de aspecto maduro que se mezclan con un número variable de histiocitos benignos formando nódulos grandes y mal definidos.

Los demás grupos de células reactivas como eosinófilos, neutrófilos y células plasmáticas son escasos y las células RS típicas no se encuentran. Son frecuentes las células variantes de RS que poseen un tamaño mas pequeño de su núcleo con profundas escotaduras que le otorgan un aspecto multilobulado cuyo aspecto es comparado como el de una palomita de maíz (célula en palomita de maíz).^(16, 19)

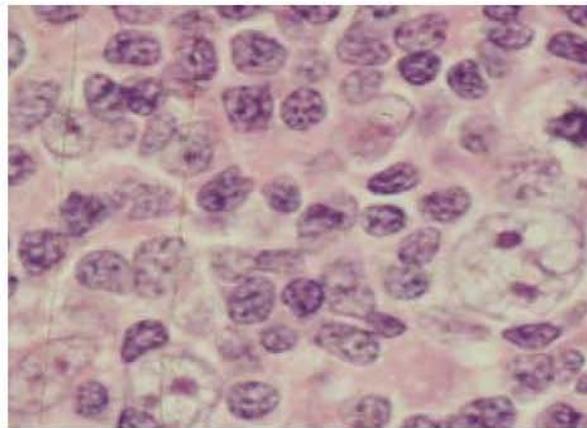


Figura 37 Células en palomita de maíz⁵²

En la mayoría de los pacientes que presenta este tipo de patrón histológico, su enfermedad debuta con adenopatías cervicales o axilares aisladas.^{21, 31}

Debido a que en esta forma no se encuentran células de Reed-Sternberg del tipo clásico su presencia se debe reevaluar mediante técnicas de inmunohistoquímica. Es fácil que este tipo de patrón histológico sea diagnosticado erróneamente confundiéndolo con la variedad rica en linfocitos.^{28, 31}

Linfoma de Hodgkin clásico

Esclerosis nodular

Es la forma histológica más frecuente, se distingue de las demás tanto clínica como histológicamente y se caracteriza desde el punto de vista morfológico por 2 hallazgos.

La presencia de una variante peculiar de la célula RS, la célula lagunar, una célula grande con un solo núcleo hiperlobulado, que contiene múltiples nucleolos pequeños y un citoplasma pálido abundante (Fig. 38). En el tejido fijado en formol el citoplasma suele retraerse y la célula parece encontrarse en un espacio claro o laguna. ^(10, 11)

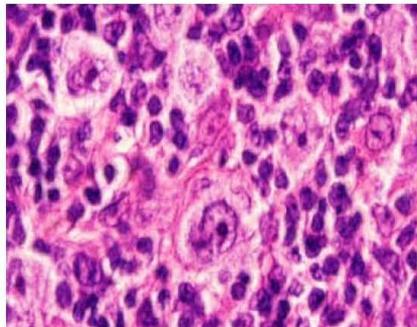


Figura 38 células lagunares de la esclerosis nodular⁽⁵²⁾

Y la existencia en la mayoría de los casos de bandas de colágeno que dividen el tejido linfático en nódulos circunscritos (Fig. 39). La fibrosis puede ser escasa o abundante y el infiltrado celular contiene proporciones variables de linfocitos, eosinófilos, histiocitos y células lagunares. Las células RS clásicas son poco frecuentes. ^(10, 11, 15)

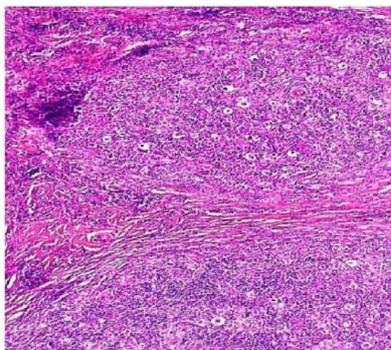


Figura 39 Se aprecian nódulos circunscritos ⁽⁵²⁾

Las células lagunares expresan CD15 y CD30 y no suelen expresar antígenos B ni T.^(30, 34)

Se ha encontrado en la literatura que en occidente el subtipo más común es el linfoma de Hodgkin tipo esclerosis nodular donde se ha reportado como dos tercios de todos los casos.

Caso clínico: paciente masculino de 12 años de edad que se presenta al hospital Juárez, el corte histopatológico de la lesión se presentó de la siguiente manera: lesión proliferativa, neoplásica de tejido linfoide, con disposición nodular, cúmulos de células de tipo histiocitario con características de célula de Reed - Sternberg de la variedad lagunar, célula característica de la esclerosis nodular, con núcleo plegado, multilobulado con retracción del citoplasma, rodeado de un espacio claro, mezclado en algunos sitios de linfocitos pequeños, eosinófilos y escasas células plasmáticas, el tejido se encuentra separado en nódulos por gruesas bandas de tejido conectivo, hialino, colágeno. Esto es diagnóstico histológico de enfermedad de Hodgkin tipo esclerosis nodular.⁽³⁸⁾

Desde el punto de vista clínico la variedad de esclerosis nodular del linfoma de Hodgkin es la única que es mas frecuente en la población femenina gran parte de los pacientes son adolescentes o adultos jóvenes su pronóstico es especialmente favorable cuando se encuentra en estadios clínicos I y II.^(36,38)

Celularidad mixta

Es la forma mas frecuente de enfermedad de Hodgkin en pacientes mayores de 50 años y en conjunto representa alrededor del 25% de los casos con predominio en los varones.^(24, 29, 33)

Las células RS clásicas son abundantes dentro de un infiltrado celular heterogéneo peculiar formado por linfocitos pequeños eosinófilos, células

plasmáticas e histiocitos benignos (Fig. 40) En comparación con los otros subtipos comunes, el número de pacientes con celularidad mixta que debutan con enfermedad de diseminada es mayor y en ellos son mas frecuentes las manifestaciones sistémicas. (16,17, 24)

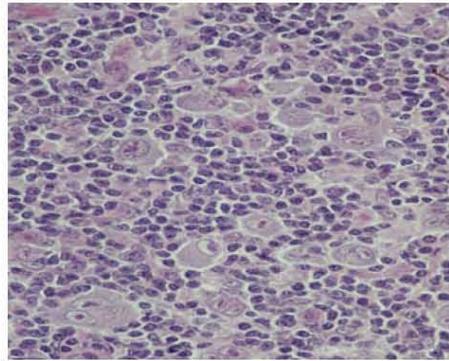


Figura 40 Celularidad mixta (52)

La forma clásica de tipo celularidad mixta constituye una minoría de los casos del linfoma de Hodgkin en los países occidentales, y afecta a pacientes de todas las edades. La afectación mediastínica es poco frecuente. (24,32,42) Sin embargo, la afectación abdominal suele ser habitual.

Rica en linfocitos

Es la variedad histológica descubierta más recientemente, representa alrededor del 6 % de todos los linfomas de Hodgkin su aparición es mas frecuente en hombres generalmente en mediastino y otras áreas. (32, 35)

Contiene muchos linfocitos normales (fig. 41) algunos con núcleos más grandes, además de células de Reed –Sternberg del tipo clásico. (28,31)

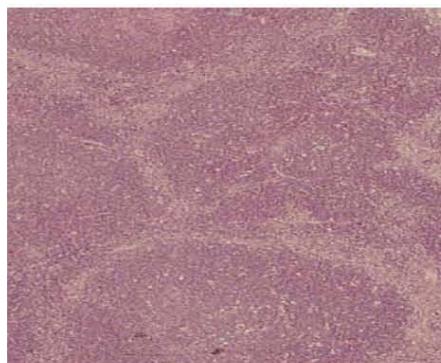


Figura 41 linfoma de Hodgkin variedad rica en linfocitos (52)

Depleción linfocítica

Es la variedad histológica menos frecuente del linfoma de Hodgkin clásico representa el 1 % de todos los casos (fig. 42). La mayoría de las veces aparece en personas mayores, personas con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y en países no industrializados. El ganglio linfático contiene casi todas las células de Reed-Sternberg. ^(29, 31)

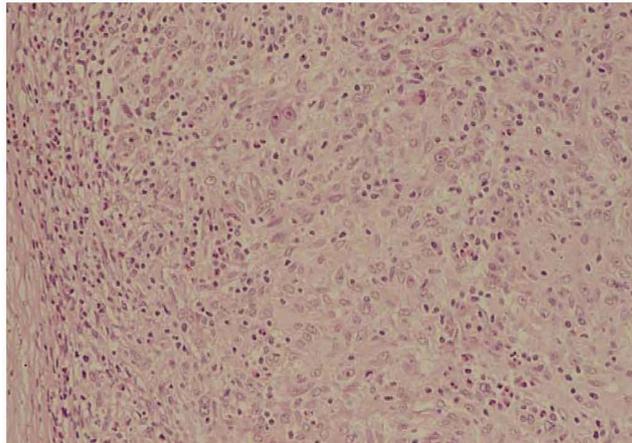


Figura 42 Depleción linfocítica ⁵²

Inmunohistoquímica

Cuando suele haber dificultades diagnósticas debido a que las células de Reed - Sternberg suelen ser pocas y solo, tras una búsqueda minuciosa se logran apreciar algunas como en el caso de celularidad mixta o predominio linfocítico la prueba para el diagnóstico definitivo de linfoma de Hodgkin es la inmunohistoquímica. ^(36,37)

La inmunohistoquímica aprovecha el hecho de que el organismo esta en condiciones de reaccionar ante sustancias extrañas o antígenos, y formar anticuerpos específicos que se unen con los antígenos. Los anticuerpos son proteínas producidas por las denominadas células plasmáticas y circulan por la linfa y la sangre. Las células productoras de anticuerpos pertenecen al

sistema inmune del organismo que protegen al individuo contra las macromoléculas extrañas que intentan ingresar. La reacción entre un antígeno y su anticuerpo es en extremo específica. A las células del sistema inmunológico expresan varias moléculas de membrana diferentes por su capacidad de reconocer y reaccionar frente a antígenos y determinadas moléculas de adhesión en las paredes vasculares. ^(7, 39)

- Para Hodgkin clásico; CD15, CD30, CD3, CD20, CD45.
- Para Hodgkin predominio linfocítico nodular: CD20, CD57, CD15, CD30, CD3, CD21. ^(30, 34, 35)

Nomenclatura CD

Las moléculas de membrana se expresan en distintas combinaciones sobre las diferentes líneas celulares y para los diversos estadios de maduración o de diferenciación.

Las diversas moléculas de membrana fueron designadas con diferentes nombres lo cual condujo a un gran número de denominaciones donde a menudo la misma molécula de membrana recibía distintos nombres. Con la intención de desarrollar una nomenclatura estándar para las moléculas de membrana de los leucocitos. Todos los anticuerpos monoclonales que reaccionan con la misma molécula de superficie de la membrana se agruparon en un “cúmulo de diferenciación” (CD) con el agregado de un número que determina la molécula de membrana en cuestión. Esta técnica también se lleva a cabo con linfocitos. Las clases de linfocitos funcionalmente distintas expresan diferentes tipos de proteínas en la superficie celular.⁷

Los inmunólogos utilizan sondas de anticuerpos monoclonales para detectar estas moléculas de superficie. Las moléculas de superficie reconocidas por anticuerpos se denominan antígenos porque pueden producirse anticuerpos contra ellos o marcadores porque identifican o distinguen diferentes poblaciones celulares. Según este sistema un marcador de superficie que identifica un linaje o un estadio de diferenciación particular con una estructura definida y que es reconocida por un grupo de anticuerpos monoclonales se designa como un miembro de un grupo de diferenciación. Así todos los antígenos de superficie reciben una designación CD . Las 2 funciones atribuidas a las diferentes moléculas CD son:

1. Favorecimiento de las interacciones y la adhesión intercelular
2. La transducción de señales que provoca la activación de los linfocitos⁷

Con un cuadro histológico típico y concordante la inmunohistoquímica podría no ser realizada.^{2, 30}

Diagnóstico definitivo.

Una vez que se ha llegado al diagnóstico definitivo de linfoma de Hodgkin se harán pruebas complementarias para una evaluación completa del paciente y determinar la extensión de la enfermedad. Los aspectos importantes en esta fase de evaluación son:

- Determinar la extensión de la enfermedad de los ganglios linfáticos
- Descartar que el linfoma haya afectado órganos no ganglionares.
- Evaluación de órganos como pulmón, medula ósea corazón, bazo para determinar su grado de tolerancia a los efectos adversos en radioterapia y quimioterapia.
- Podemos alcanzar estos objetivos mediante anamnesis aún mas detallada que nos ayude a conocer el estado de salud previo del paciente y determinar los síntomas que ayuden al especialista al conocimiento de la extensión de la enfermedad como síntomas B.
- Exploración física: esta vez dirigida a detectar no solo las zonas de ganglios linfáticos afectados. En caso de que no solo sea una región afectada si no también órganos como el bazo o hígado (con más volumen y palpables). ^(17, 19, 21)

CAPÍTULO 9 EXÁMENES DE VALORACIÓN AL DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

Hemograma

Es el examen de laboratorio que más datos aporta, ofrece complejos y variados datos. Informara al médico-oncólogo sobre el estado general de salud del paciente y ofrece datos que pueden llegar a ser diagnóstico de una leucemia.

El hemograma en el linfoma de Hodgkin ofrece datos para decidir si el paciente se encuentra en un estado favorable o no, por ejemplo: un paciente masculino con hemoglobina menor de 10.5 gr / dL en sangre se clasificara con un pronóstico de paciente no favorable, al igual que los que tengan un recuento alto de glóbulos blancos , mayor de 15.000 mm³ en un paciente sano la cifra es de 4.500- 10.000mm³.

Análisis de química sanguínea

Este examen permite evaluar la función hepática y renal del paciente. La química sanguínea mide los niveles de muchas sustancias químicas liberadas por varios tejidos del cuerpo, cuyas cantidades en la sangre pueden reflejar anomalías en los tejidos que las secretan.

Eritrosedimentación

Es un proceso inespecífico producido por diferentes alteraciones proteicas, cuyo principal componente es el fibrinógeno, su presencia lo aumenta o retarda. Su inespecificidad no permite hacer ningún diagnóstico pero con la ayuda de otros parámetros induce a diagnósticos clínicos difíciles. Los valores normales comprenden desde 0 hasta 10mm la hora y vatía según la edad llegando a los 55 años a ser normal de 0-30mm/h. En el linfoma de Hodgkin es útil para pacientes embarazadas.

Bilirrubina total

Cuando se realiza un análisis de rutina se mide la bilirrubina total. Se realiza como parte de las pruebas hepáticas y se utiliza para evaluar problemas o alteraciones del hígado y vías biliares.

En los pacientes con ictericia se mide la bilirrubina total, la directa y la indirecta. Cuando la fracción conjugada o directa está elevada, (más de un 50% de la bilirrubina total) es que hay un problema en la vía biliar por cálculos, inflamación o tumores.

Fosfatasa alcalina

La fosfatasa alcalina (FA) es una enzima que se encuentra en casi todos los tejidos del cuerpo, pero es mayor su presencia en el hígado, las vías biliares y los huesos. Se utiliza para evaluar problemas o alteraciones del hígado. Es muy sensible en problemas de obstrucción de vías biliares y problemas hepáticos producidos por tumores metastásicos.

En adultos la cifra de FA es de 40 a 140 U/L los niveles aumentados pueden indicar, anemia, enfermedades de huesos e hígado entre otros. En niños y adolescentes con crecimiento óseo esta enzima está normalmente elevada, debido a que una de las mayores fuentes de FA es el hueso.

Albúmina

Aporta datos como el de albúmina en baja concentración (menos de 4mg/dl) en el linfoma de Hodgkin una baja concentración se considera no favorable.

Otras pruebas recomendadas

Algunas pruebas se recomiendan como la de ELISA en caso de que haya factores de riesgo o localizaciones anormales para descartar VIH y el test de embarazo.

Si bien la incidencia de linfomas de Hodgkin en pacientes portadores de VIH está incrementada la frecuencia del LH no parece estar aumentada en estos pacientes por lo que no constituye un criterio diagnóstico de SIDA.

Las características normales morfológicas y clínicas del linfoma de Hodgkin en pacientes con SIDA suelen ser distintas que en la población normal. La forma histológica suele ser mas agresiva (fig. 43) además la aparición de formas extranodales de inicio es frecuente en estos pacientes hecho que no sucede en las formas habituales del linfoma de Hodgkin. No es rara la afectación medular sin afectación esplénica o la afectación extranodal sin ganglios locales afectados.⁽¹²⁾

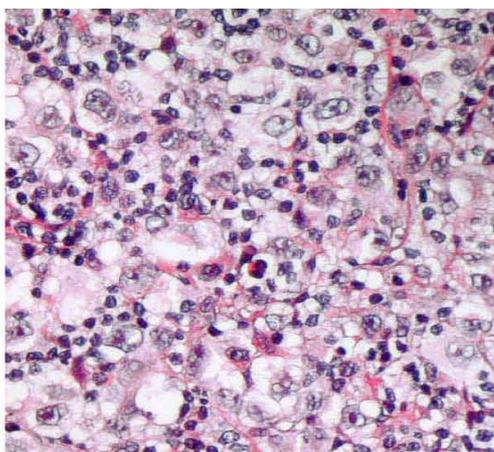


Figura 43 Biopsia de médula ósea de paciente con enfermedad de Hodgkin y VIH
Forma histológica más agresiva en su mayoría células Reed-Sternberg.⁽⁶⁹⁾

Imágenes radiológicas y medicina nuclear.

El descubrimiento de los rayos X por Roentgen en 1895 brindó un método para visualizar las estructuras de los seres vivos. Este evento fue uno de los más importantes en la historia de la medicina moderna. Y no fue superado hasta que se introdujo la tomografía axial computarizada (TAC) en 1973, la cuál permitió la generación de imágenes en cortes o rebanadas, mejorando la sensibilidad y la especificidad de las técnicas de imagen. Posteriormente la resonancia magnética, brindó aún más precisión en el diagnóstico por imagen principalmente en anomalías de tejidos blandos. Sin embargo a pesar de que estos brindan una visualización del tejido normal y enfermo algunos trastornos pueden pasar inadvertidos debido a que muchas enfermedades inician a nivel celular o molecular y pueden no producir problema en los tejidos por un largo período de tiempo en las que puede haberse perdido tiempo valioso para la intervención terapéutica, esto tiene particular importancia cuando se trata de pacientes oncológicos.

Desde 1930 se reconoció el incremento del metabolismo de los carbohidratos por las células malignas. Este conocimiento es la base científica de la tomografía por emisión de positrones (PET), la cuál se introdujo en 1975. El PET originalmente fue utilizado para el diagnóstico de alteraciones cerebrales y a partir del año 2000 gracias a la mejora progresiva en estos equipos se combinó con la tomografía computarizada (PET CT) el cual es más práctico y brinda beneficios adicionales al sobreponer las imágenes obtenidas por ambos métodos. ⁽⁴⁰⁾

La fusión de las dos tecnologías nos permite obtener imágenes anatomometabólicas mejorando la especificidad y la sensibilidad de diferentes enfermedades oncológicas, cardíacas y cerebrales. ⁽³⁷⁾

Radiografía de Tórax

Recomendada al diagnóstico al empezar y finalizar el tratamiento. La imagen radiológica se obtiene al interponer el objeto problema entre un haz de rayos X y una placa fotográfica especial (fig. 44) sensible a los rayos X ; las zonas de mayor densidad del objeto impedirán en mayor medida el paso del haz de radiación y en la película no se llegará a producir reacción (zonas en blanco, conviene recordar que la placa radiográfica es en realidad una imagen en negativo y que una placa sin impresionar es transparente); las zonas más radiotransparentes darán una imagen en negro. Entre estos parámetros extremos, en la radiografía simple se pueden distinguir cuatro densidades básicas, en base a las cuales se interpreta la imagen: de mayor a menor son el calcio o hueso, agua, grasa y aire. El empleo de contrastes radiológicos permite el llenado de cavidades o estructuras (sobre todo vasos, tubo digestivo o vías excretoras urinarias) con un producto que no es atravesado por los rayos X, consiguiendo así delimitar la morfología interna de estructuras radiotransparentes o con paredes radiotransparentes.

Capacidades y limitaciones

La radiología es una técnica sencilla y barata pero con una sensibilidad limitada por la escasa discriminación entre densidades que permite, y porque la superposición de estructuras dificulta en ocasiones la interpretación del estudio. Puede abarcar amplias zonas del organismo con una dosis de irradiación moderada y a un bajo coste, y es especialmente útil en las zonas en las que las diferencias de densidades son máximas. La radiología simple es un buen método de imagen como estudio inicial o para el control periódico y frecuente de lesiones conocidas en el tórax y en el hueso. Sin embargo, así como en el tórax resulta un método sencillo para obtener información aproximada sobre la afectación mediastínica y parenquimatosa, en el hueso su papel es menos relevante.



Figura 44 Aparato de rayos X convencional⁽⁷¹⁾

La detección de lesiones linfoides en el hueso por radiología simple se consigue cuando la destrucción trabécular es importante o cuándo hay afectación cortical, hechos que se dan en fases avanzadas de la enfermedad y que pueden ser detectados mucho más precozmente mediante T.A.C. o gammagrafía. Por otro lado, el número de estudios radiológicos de "serie esquelética" para valorar la extensión del linfoma en el hueso se ha reducido muy notablemente debido a las exploraciones de medicina nuclear, más sencillas y menos radiantes que ofrecen información sobre el esqueleto completo, más sensible aunque sin tanto detalle anatómico.

TAC (Tomografía axial computarizada)

De tórax, abdomen y pelvis, va a permitir conocer la existencia de ganglios linfáticos internos aumentados de tamaño y si están afectados el bazo, el hígado o el pulmón y es imprescindible para la planificación del tratamiento con radioterapia la mejor calidad diagnóstica.^(41, 42.) El proceso de formación de la imagen en la T.A.C. es similar al de la radiología simple salvo por un par de circunstancias. Aquí, el tubo de rayos X no está fijo, sino que gira en un anillo (gantry) alrededor del paciente; se trata de un haz muy diafragmado, cuyo espesor oscila entre uno y diez milímetros, por lo que sólo se obtiene una "radiografía" de una porción mínima del objeto. Por otro lado, el clásico chasis radiográfico en cuyo interior se halla la película convencional se halla sustituido en estos equipos por un grupo de detectores de radiación alineados a lo largo del anillo o gantry en el extremo opuesto al tubo de rayos X, y que giran sincrónicamente con él. De este modo, en cada disparo o corte se obtiene información sobre la posición y absorción de radiación de cada punto (figura 45).



Figura 45 Aparato para tomar la TAC.⁽⁷¹⁾

Las ventajas de la tomografía axial computarizada como método de diagnóstico por la imagen son evidentes: Frente a la radiología convencional, elimina el problema de la superposición de estructuras al "observar" cada

punto del objeto desde distintos ángulos en cada disparo; esto resulta básico en el estudio del macizo facial y base del cráneo, donde la superposición de estructuras óseas dificulta notablemente la interpretación de las imágenes.

Al emplear el mismo principio físico que la radiología, la tomografía axial computarizada puede proporcionar buenas imágenes del esqueleto, proporcionando información sobre el trabeculado óseo que permite la detección más precoz de lesiones. El mayor inconveniente de la T.A.C. se deriva del empleo de radiaciones ionizantes para la formación de la imagen. Las dosis de irradiación pueden ser muy variables dependiendo del territorio estudiado y la técnica empleada, pero por ejemplo en un estudio abdominal pueden oscilar entre cinco y veinte veces la dosis que proporciona una radiografía simple de abdomen. Otro problema puede ser la disponibilidad de los equipos, debido a su elevado costo. La administración de contraste intravenoso también tiene sus riesgos, aunque son relativos frente al beneficio teórico que proporciona la exploración. Mediante el contraste intravenoso se busca aumentar las diferencias de densidad entre estructuras patológicas y normales para detectar lesiones focales, y realzar las estructuras vasculares, ya que sin contraste tienen la misma densidad que el músculo o los ganglios.

La tomografía axial computarizada o escáner se ha convertido en la principal herramienta para el diagnóstico y sobre todo el estadiaje de los linfomas. Gracias a su capacidad para proporcionar buenas imágenes de mediastino y retroperitoneo. Dada su buena capacidad para el estudio del hueso, la TAC resulta con frecuencia imprescindible en el estudio inicial de la afectación del esqueleto axial, más difícil de valorar mediante radiología simple; sin embargo, en la detección de afectación medular (tanto médula ósea como médula espinal) se ve ampliamente superada por la resonancia magnética.

La Tomografía axial computarizada de tórax es una de las pruebas de rutina a las que se someten los pacientes con enfermedad de Hodgkin. En el hospital de ciudad Juárez, la TAC aportó los siguientes datos : presencia de una tumoración mediastinal de gran tamaño, que mide 12.8cm por 13.1 cm en mediastino anterior. Se sugiere la presencia de proceso linfoproliferativo que cuenta con zonas de necrosis central tumoral y hepatoesplenomegalia, asimetría a nivel de pared anterior de tórax a expensas de hemotórax derecho. La TAC de cráneo no muestra datos de metástasis ni lesión en encéfalo.⁽³⁸⁾

PET (tomografía por emisión de positrones)

La PET es una técnica de medicina nuclear con la que se obtienen imágenes diagnosticas después de haber administrado al paciente moléculas con material radioactivo. Las imágenes que se obtienen son en forma de cortes, se utiliza preferentemente en cardiología, neurología y oncología (fig. 46).



Figura 46 Aparato para tomar la PET ⁽⁷¹⁾

En los últimos 20 años el estadiaje de los linfomas de Hodgkin se ha basado en la clasificación de Ann Arbor que tiene en cuenta la diseminación de la enfermedad. La detección de lesión extranodal es importante pues el pronóstico es menor y dictamina una terapia diferente.^(43, 45, 46)

El PET tiene su especial importancia por su capacidad potencial de detectar cambios en el estadio metabólico del tumor mucho antes que se produzcan cambios morfológicos. Respecto al uso del PET se abordan diferentes aplicaciones tales como: afectación de ganglios linfáticos, infiltración de la médula ósea, infiltración del bazo, monitorización de la respuesta al tratamiento, capacidad pronóstica, o diferenciación entre recurrencia y tejido cicatrizal postratamiento.

Se debe tener en cuenta que para establecer la utilidad de la tecnología del PET es necesaria su comparación con la TAC y el resto de tecnologías diagnósticas habituales, en el estadiaje y el impacto clínico.

El PET ha mostrado ser útil en cada una de las aplicaciones que se han mencionado, sobre todo en el diagnóstico de extensión del linfoma que se centra en la existencia de compromiso ganglionar y de metástasis extraganglionares. Sus limitaciones para valorar dicha extensión son:

1. Afectación ganglionar: los signos macroscópicos de malignidad como la necrosis central y la falta de homogeneidad en nódulos los cuales no son comunes en el linfoma no tratado. En la actualidad el PET puede ahorrar técnicas invasivas. Algunos aspectos afectan los resultados obtenidos del PET como son, la edad del paciente, tiempo del periodo de captación nivel de glucosa en el plasma, tamaño y localización de la zona de interés, estos factores deben ser valorados adecuadamente para no afectar los resultados.

2. Afectación extranodal : la afectación de métodos no invasivos para detectar la infiltración de médula ósea ,bazo e hígado es aun un asunto sin resolver ya que sigue siendo el método mas fiable para llegar a esta conclusión.

La PET en el linfoma se ha utilizado en otras aplicaciones como lo es: establecer pronóstico, valorar la respuesta al tratamiento y caracterizar el metabolismo tumoral. La mayoría de las veces la PET no sustituye a las pruebas diagnósticas habituales sin embargo, al añadirse se incrementa el costo del tratamiento.^(45, 46, 71.)

IRM (imagenología por resonancia magnética)

Esta prueba utiliza potentes campos magnéticos para visualizar el interior del cuerpo, en especial del tejido blando, y no implica el uso de radiación. En ocasiones se utiliza en el linfoma de Hodgkin. En la figura 47 se aprecia como se coloca al paciente en el aparato para la toma de IRM y en la figura 48 se observa una lesión en el pulmón izquierdo.^(43, 44)



Figura 47 colocación del paciente ⁷¹
para la toma de IRM



Figura 48 IRM lesión de pulmón
izquierdo ⁷¹

Laparotomía

Procedimiento quirúrgico en el cual se realiza una incisión en la pared del abdomen para verificar la presencia de signos de enfermedad en el interior del abdomen. El tamaño de la incisión depende de la razón por la cual se está llevando a cabo la laparotomía. Algunas veces se extirpan órganos o se toman muestras de tejido para observarlas bajo un microscopio y verificar si hay signos de enfermedad. Este procedimiento se lleva a cabo solo cuando es necesario tomar decisiones sobre el tratamiento.

Ecografía

Para las mujeres embarazadas con linfoma de Hodgkin, se usan pruebas de estadificación que protegen al feto de los efectos dañinos de la radiación. Entre estas pruebas se encuentra la ecografía.

La ecografía es un procedimiento en el que se hace rebotar ondas de sonido de alta energía (ultrasónicas) en los tejidos u órganos internos para producir ecos. Los ecos forman una imagen de los tejidos del cuerpo que se llama ecografía

Biopsia de médula ósea

La muestra se toma generalmente de la cresta iliaca es un procedimiento invasivo doloroso y traumático para el paciente.⁽²⁾

La biopsia de médula ósea ha sido esencial para la estadificación de los pacientes con enfermedad de Hodgkin, la infiltración de médula ósea al momento del diagnóstico de EH cataloga al paciente como una enfermedad avanzada. La interpretación de un espécimen de médula ósea es difícil de realizar debido a que las células de Reed - Sternberg no son siempre

evidentes (fig. 49), sin embargo existen estudios los cuales muestran que en los pacientes con estadios clínicos tempranos la biopsia de medula ósea ofrece poca información, sin modificar el estadio clínico previo a su realización caso contrario en los estadios avanzados.^(2, 36, 49) Por lo que se han hecho estudios para conocer si existen factores predictivos, clínicos, radiológicos y de laboratorio que permitan al oncólogo decidir de manera objetiva en que pacientes se debe o no realizar biopsia de medula ósea o si debe seguir siendo parte del abordaje diagnóstico básico de los pacientes con enfermedad de Hodgkin.⁽²⁾

En un estudio realizado en el instituto nacional en pediatría, México se analizaron 109 pacientes: los síntomas B, el estadio avanzado, la variedad histológica, los niveles de fosfatasa alcalina los niveles de Hb al momento del diagnóstico mostraron tener una fuerte asociación con el resultado positivo de la biopsia de la medula ósea.⁽¹⁾

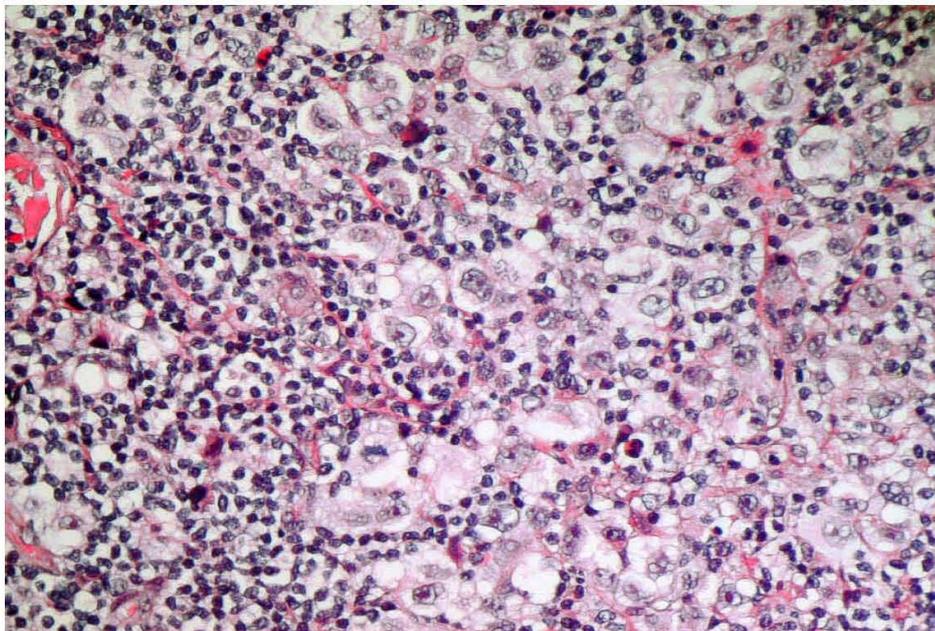


Figura 49 biopsia de médula ósea ⁽⁶⁹⁾

El estadio clínico se modificó en 12 pacientes posterior a la realización de las biopsias de medula ósea; del estadio III se estadificarón como IV sin embargo no hubo un solo caso en el que un estadio temprano I o II se modificara como consecuencia del resultado de la biopsia MO, esto no tuvo repercusión en el tratamiento ya que el manejo para ambos estadios avanzados es el mismo.

Se concluye en este estudio que la biopsia de MO podría estar limitada a pacientes con determinadas características clínicas como estadios clínicos III y IV así como los pacientes que presentan síntomas B o con variedad de depleción linfocítica, niveles bajos de Hb o fosfatasa alcalina elevada, lo que podría asegurar evitar realizar un procedimiento invasivo doloroso al paciente con linfoma de Hodgkin.

Solo es recomendable en estadios IA y IIA en los demás estadios es obligatoria.⁽¹⁾

10 CLASIFICACIÓN DE ANN HARBOR

Una vez que se han realizado los estudios de laboratorio y de imagen que nos permiten conocer la extensión de la enfermedad se clasifica cada caso en su estadio.

El conocimiento del estadio es un dato fundamental para que el médico pueda estimar el pronóstico del paciente y decidir el mejor tratamiento. Para conocer el estadio del linfoma el oncólogo evalúa lo siguiente:

- Número de áreas de ganglios linfáticos afectados por el linfoma
- Ubicación de ganglios linfáticos afectados, y conocer si la afección es a uno o ambos lados del diafragma
- Si la enfermedad se ha diseminado a la médula ósea, al bazo o a órganos no linfáticos (hígado pulmón o hueso).

Se emplea la clasificación por estadios de Ann - Arbor, que toma en cuenta la presencia de adenopatías localizadas en regiones y el número de ellas, la infiltración o toma extranodal o extralinfática y la presencia o ausencia de síntomas específicos de la enfermedad.

Se agrega al estadio las siguientes letras:

- A: si no existen síntomas B.
- B: si hay presencia de síntomas B

Se agregan los siguientes sufijos :

- E: si existe afectación extraganglionar.
- S: en caso de que el bazo se haya afectado.
- X: cuando existe un ganglio en el mediastino cuyo tamaño supera los 10cm (enfermedad voluminosa o bulky).
- H: si se encuentra afectado el hígado
- P: si se encuentra afectada la pleura
- O: afección del hueso
- M: afección de la médula ósea
- D: Afección de piel ^(47, 49)

Estadio I

Afectación de un solo grupo ganglionar o estructura linfoide.

Subclasificaciones del estadio I

Estadio I. El cáncer se encuentra en un grupo de ganglios linfáticos.

Estadio IE. El cáncer se encuentra en un área u órgano fuera de los ganglios linfáticos.

Estadio II

Afectación de dos o más regiones ganglionares del mismo lado del diafragma. El número de regiones ganglionares linfáticas afectadas se indica con un subíndice.

Subclasificaciones del estadio II.

Estadio II. El cáncer se encuentra en dos o más grupos de ganglios linfáticos en el mismo lado del diafragma (el músculo delgado debajo de los pulmones que ayuda a respirar y separa el tórax del abdomen).

Estadio IIE. El cáncer se encuentra en un área u órgano fuera de los ganglios linfáticos y en los ganglios linfáticos circundantes a esa área u órgano. Puede haberse diseminado a otros grupos de ganglios linfáticos en el mismo lado del diafragma.

Estadio III

Afectación de regiones ganglionares a ambos lados del diafragma. Hay compromiso de un órgano o sitio extralinfático, afectación del bazo o ambas.

Subclasificaciones del estadio III

El estadio III se divide en estadio III, estadio IIIE, estadio IIIS, estadio IIIS+E.

Estadio III. El cáncer se encuentra en grupos de ganglios linfáticos a ambos lados del diafragma (músculo delgado debajo de los pulmones que ayuda en la respiración y separa el tórax del abdomen).

Estadio IIIE. El cáncer se encuentra en grupos de ganglios linfáticos a ambos lados del diafragma y en un área u órgano fuera de los ganglios linfáticos.

Estadio IIIS. El cáncer se encuentra en grupos de ganglios linfáticos a ambos lados del diafragma y en el bazo.

Estadio IIIS+E. El cáncer se encuentra en grupos de ganglios linfáticos a ambos lados del diafragma, en un área u órgano aparte de los ganglios linfáticos y en el bazo.

El estadio III se divide también en estadio III(1) y estadio III(2).

Estadio III(1). El cáncer se encuentra solamente en la sección superior del abdomen por encima de la vena renal.

Estadio III(2). El cáncer se encuentra en los ganglios linfáticos en la pelvis o cerca de la aorta, o en ambos lugares.

Estadio IV

Afectación diseminada de uno o más órganos extralinfáticos, con o sin toma de ganglios linfáticos o afectación simultánea de órganos extralinfáticos y áreas ganglionares distantes (no regionales).^(47,49, 59, 60)

11 PRONÓSTICO

Los siguientes son factores de riesgo, el paciente con linfoma de Hodgkin que los presenta tiene peor pronóstico que aquel que no los presenta.

- Tumor en el tórax que mide más de 1/3 del ancho del tórax o por lo menos 10 centímetros: Masa bulky.
- Cáncer en un órgano diferente a los ganglios linfáticos.
- Tres o más ganglios linfáticos con cáncer.
- Síntomas B.
- Baja concentración (proteica) de albúmina en la sangre (inferior a 4mg /dl).
- Baja concentración de hemoglobina (inferior a 10,5 gr/dl).
- Ser varón.
- Tener 45 años o más.
- Tener un recuento alto de glóbulos blancos en la sangre (15.000mm³ o más).
- Tener un recuento bajo de linfocitos (menos del 8% de la concentración de glóbulos blancos).

Inicial favorable

El linfoma de Hodgkin en adultos en estado inicial favorable corresponde al estadio I o al estadio II, sin factores de riesgo.

Inicial no favorable

El linfoma de Hodgkin en adultos en estado inicial, pero no favorable, corresponde al estadio I o al estadio II, con uno o más factores de riesgo.

Avanzado favorable

El linfoma de Hodgkin en adultos en estado avanzado favorable corresponde al estadio III o al estadio IV, con tres o menos factores de riesgo.

Avanzado no favorable

El linfoma de Hodgkin en adultos en estado avanzado no favorable corresponde al estadio III o al estadio IV, con cuatro o más factores de riesgo.^(49, 59, 69)

12 TRATAMIENTO

Después de la clasificación clínica inicial del Linfoma de Hodgkin (LH), los pacientes con enfermedad evidente en estadios III o IV, enfermedad Bulky, o la presencia de síntomas B requerirá quimioterapia de combinación con radioterapia adicional o sin ella.

Los pacientes con enfermedad no masiva en estadio IA o IIA se considera que tienen la enfermedad en estadio clínico inicial. Estos pacientes son candidatos para quimioterapia, terapia de modalidad combinada o radioterapia solamente.

Tradicionalmente, la radioterapia sola ha sido el tratamiento primario para pacientes con LH inicial favorable. La mortalidad tardía a consecuencia de tumores sólidos, sobretodo aquellos en los pulmones, mamas, vías intestinales, tejido conjuntivo y enfermedad cardiovascular, hacen que la radioterapia sea una opción menos atractiva en los pacientes con riesgo más favorable, que son quienes tienen la mayor probabilidad de cura y supervivencia a largo plazo.^(41, 43, 47)

Radioterapia en pacientes con linfoma de Hodgkin.

Los pacientes con enfermedad de Hodgkin tratados con radiación reciben tratamiento en el área donde se localiza el linfoma incluidos los ganglios linfáticos adyacentes.

Por lo general, se administra una dosis extra de radiación al área donde se localizó el linfoma primario.⁽⁴⁷⁾

Campos de radiación.

Manto del campo de radiación

El manto del campo de radiación se administra a los pacientes con linfoma de Hodgkin en el mediastino y en los ganglios linfáticos del cuello o bajo las axilas. Las áreas irradiadas son el mediastino, una parte de pulmón y áreas del drenaje linfático del cuello y las axilas. Los radiooncólogos tratan de evitar tanto como sea posible el área de pulmón y tórax los cuáles son más sensibles a la terapia con radiación.

“Y” invertida

Describe la radiación a los ganglios linfáticos frente a la columna inferior (para-áortica) y las ingles. Cada ingle representa un brazo de la “Y” invertida.

También dependiendo ganglio afectado es el campo de radiación:

Ganglio implicado	Campo de radiación
Cervical	Cuello e infraclavicular/ supraclavicular
Supraclavicular	cuello e infraclavicular / supraclavicular + o -axila
Axilar	axila +o- infraclavicular /supraclavicular
Mediastínico	mediastino, hilio, infraclavicular/supraclavicular
Hiliar	hilio y mediastino
Del bazo	bazo + o – paraaórtico
Paraaórtico	paraaórticos +o- bazo
Ilíaco	ipsilateral iliaco + o – inguinal +femoral
Inguinal	inguinal + femoral + o- iliaco
Femoral	inguinal + femoral + o – iliaco

Dosis de radiación

En general se utilizan las dosis de 15 Gy a 25 Gy con modificaciones según los factores relacionados con la edad del paciente la presencia de enfermedad Bulky. En algunas situaciones es pertinente el refuerzo de 5Gy. El curso típico de la radiación debe contemplar durante 3 a 5 semanas, no es necesaria la anestesia y el paciente no tiene molestias sin embargo se les pide no se excedan en sus actividades.

Efectos secundarios.

La terapia con radiación puede causar:

- Diarrea, calambres abdominales, movimientos del intestino, si se administró en el área abdominal /pélvica.
- Lesión pulmonar con fibrosis y por lo tanto dificultad respiratoria.
- Hipotiroidismo.
- Enfermedad cardíaca.
- El riesgo de tumores sólidos aumenta después de la terapia de radiación, lo cual es bien conocido, sin embargo la recurrencia es cada vez menos.

La terapia con radiación es una terapia local incapaz de eliminar células cancerosas fuera del campo de administración, por lo que el bazo que es un órgano que con frecuencia se involucra en el linfoma de Hodgkin, tenía que ser extirpado debido a que la radiación era el tratamiento primario. ^(49,59)

Quimioterapia

La quimioterapia tiene la capacidad de curar linfomas de Hodgkin en las etapas tempranas y avanzadas. La ventaja de la quimioterapia sobre la radiación es que la primera elimina células cancerosas en cualquier parte del

organismo. Además de que los efectos secundarios se presentan a largo plazo y suelen ser menos agresivos.^(50, 52)

Los fármacos utilizados en quimioterapia son:

- Ciclofosfamida
- Procarbazina
- Vincristina y vinblastina (Fig. 50)
- Prednisona o dexametasona
- Doxorrubicina
- Bleomicina
- Dacarbazina
- Metotrexato
- Arabinósido de citosina
- Mecloretamina



Figura 50 medicamentos utilizados en Quimioterapia⁽⁶⁹⁾

Terapia combinada para paciente en estado inicial favorable

El tratamiento para el paciente con linfoma de Hodgkin en un estado inicial favorable puede incluir quimioterapia y radioterapia

- Radioterapia sola aplicada a las partes del cuerpo que tienen cáncer o al campo de manto (cuello, pecho y axilas).

Terapia combinada para paciente en estado inicial no favorable

El tratamiento del linfoma de Hodgkin en estado inicial no favorable podría incluir:

- Quimioterapia en combinación con radioterapia o sin ella

Estado avanzado favorable

El tratamiento del linfoma de Hodgkin en adultos en estado avanzado favorable puede incluir:

- Quimioterapia de combinación, con radioterapia

Estado avanzado no favorable

- Quimioterapia de combinación con radioterapia
- Ensayos clínicos de nuevas combinaciones de quimioterapia.
- Ensayo clínico con alta dosis de quimioterapia y trasplante de células madre usando las células madre del propio paciente^(51,64)

13 ASPECTOS BUCALES DEL LINFOMA DE HODGKIN

Aunque rara vez el linfoma de Hodgkin afecta la cavidad bucal el odontólogo tiene un papel importante en la detección temprana del linfoma de Hodgkin por el examen rutinario de cuello, ya que un signo temprano de esta enfermedad es el crecimiento asintomático de las cadenas ganglionares cervicales. Existen casos en los cuáles esta malformación aparece en tejidos blandos y también en maxilar superior e inferior. En ocasiones estas manifestaciones bucales pueden representar el sitio primario de afección.⁽⁵⁵⁾

En la cavidad bucal puede identificarse hipertrofia tonsilar, habitualmente unilateral en las fases iniciales. Cuando hay afección de sitios extraganglionares se puede detectar tumefacción submucosa, o erosión del hueso subyacente.

Las complicaciones dentales suelen resultar de la radioterapia o quimioterapia administrada a niños con EH⁽⁵⁴⁾

La sospecha de linfoma debe aumentar cuando se presenta linfadenopatía la cuál no sea causa de infección que dure más de un mes y se encuentra afectada mas de una cadena ganglionar.

Las complicaciones dentales suelen resultar de la radioterapia o quimioterapia administrada a niños con enfermedad de Hodgkin durante el desarrollo dental, estas anormalidades incluyen; agenesia hipoplasia y raíces fracturadas o delgadas.^(54, 55)

Las características radiológicas de estas lesiones en maxilares, así como las manifestaciones clínicas no son específicas por lo que se puede confundir la resorción ósea con infección dental periapical.⁽⁵³⁾

El odontólogo es responsable de realizar un examen de exploración física de cabeza y cuello meticuloso para el reconocimiento de alguna alteración a nivel de estas estructuras y la posterior remisión inmediata de pacientes con alguna señal de linfoma de Hodgkin u otras enfermedades a médicos especialistas.

14 CONCLUSIONES.

El diagnóstico del linfoma de Hodgkin se realiza al hacer el hallazgo de la célula de Reed-Esternberg. Gran parte de los estudios del linfoma de Hodgkin se centran en esta célula característica y diagnóstica de la enfermedad, la cuál tiene variantes en los diferentes patrones histopatológicos y se sabe que deriva de los linfocitos B.

Tal vez uno de los hechos que llame más la atención del linfoma de Hodgkin sean sus características epidemiológicas y etiopatogénicas por las que cursa está enfermedad. Es relevante el hecho de que afecte más a hombres que a mujeres en la mayoría de sus variantes histopatológicas y que cuando afecta a mujeres lo haga de una manera menos agresiva, así como tener dos etapas de mayor incidencia, una entre adolescentes y adultos jóvenes y otra en adultos mayores. En cuánto a su etiopatogenia se destaca la relación tan estrecha con el virus de Epstein–Barr, los diferentes estudios aún no han concluido si el papel que juega en la enfermedad sea un proceso que induzca a la muerte celular de las células cancerosas o influya en su proliferación.

Gracias a los avances científicos y tecnológicos con los que se cuentan en la actualidad, el linfoma de Hodgkin es un cáncer altamente curable sobre todo en sus estadios tempranos.

Con avances científicos como la Inmunohistoquímica y los diferentes tipos de biopsias se puede lograr un diagnóstico definitivo, sin embargo la biopsia excisional sigue siendo la de elección

Las pruebas que se enfocan a valorar el estado del paciente son las elementales como lo es el hemograma, o el de examen de ácido úrico, entre otras que son necesarias para el posterior tratamiento con radioterapias y quimioterapias a las que se someterá el paciente con enfermedad de Hodgkin.

La tecnología también ha logrado que el linfoma pueda ser estadiado más fácilmente, estudios que han sido parte esencial para el tratamiento como los que

se hacen con la TAC que permiten valorar la diseminación de la enfermedad o más recientemente la PET que ha demostrado ser un estudio importante, capaz de detectar un cáncer en su etapa temprana y que tal vez su único inconveniente sea su costo elevado. Con la PET se puede valorar en pacientes con linfoma de Hodgkin, el estado del ganglio afectado como es la necrosis central de éste, así como su metástasis a otras regiones del cuerpo.

Realizar la palpación de ganglios linfáticos es de suma importancia para una probable detección temprana de cáncer.

Los cirujanos dentistas tenemos la responsabilidad de realizar una historia clínica adecuada y lo mas detallada posible, además de la exploración de cabeza y cuello para detectar alteraciones como máculas, ronchas, asimetrías, linfadenopatías, entre otras que son de valor diagnóstico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Olaya Vargas, Romero, Rivera, Factores predictivos de infiltración a médula ósea en niños con enfermedad de Hodgkin del instituto nacional de pediatría, México, Rev. Nac. de cancerología 2000; 46: 226-231
2. Reading, Stewart, Keating, Fine Needle Aspiration Biopsy Findings in patients with small Lymphocytic Lymphoma transformed to Hodgkin Lymphoma, Journal Clinical Pathology 2007; 28: 571-81
3. Sapp Philip. Patología Oral y Maxilofacial Contemporánea, ediciones Harcourt, España 1998. pp. 396 -399
4. Smolewski, Niewiadomska, Robak, Spontaneous apoptosis of Reed Sternberg and Hodgkin's cells; clinical and pathological implications in patients with Hodgkin's disease, Journal oncology 2000 ;17 (3): 603-609
5. Godsby Richard, Kindt, Inmunología, 5^{ta} edición. Mc Grawn Hill Barcelona 2005.
6. Fuentes, Lara, Corpus Anatomia Humana, editorial Trillas Vol. 2, México, 1997. pp. 1302-1308, 1461-1464, 1597-1600.
7. Genneser Finn, Histología, editorial. Panamericana, 3^a ed., Venezuela 2002 pp. 401-226
8. Abbas Abul, Inmunología celular y molecular, 5^{ta} edición Saunders. España, 2004.

9. Escalante M. Ponce G. Rodríguez, Varón con enfermedad de Hodgkin con exantema vesiculoso de distribución simétrica en manos tras el tratamiento quimioterápico, An. Med. Interna 2006: 23
10. Kupers R. Swuering, Hansmann, Biology of Hodgkin's lymphoma Annals of Oncology 2002; 13 (supplement): 11-18
11. Landgren O. Kuruvilla J., New Aspects indescriptive, etiologic and molecular ,epidemiology of Hodgkin's lymphoma , Hematology, 2007; 21: 825-840.
12. Herndier B.G.Sánchez ,Chang, High prevalence of Epstein-Barr Virus in the Reed Sternberg cells of HIV-associated Hodgkin's disease, American Journal of pathology 1998 ;142
13. Chapman A., Rickinson, Jarett, Epstein- Barr virus specific cytotoxic T lymphocyte responses in the blood and tumor site of Hodgkin's disease patients: implications for a T cell-based Therapy, Cancer Rev. 2001; 61: 6219-6226
14. Romero MB, Cruz, Hutter, Prevalencia del virus Herpes Humanos 4 (VEB) y 6 (HHV-6) en linfoma de Hodgkin, en pacientes estudiados en la ciudad de México 2004;67: 124-129.
15. Schwartz M.,Hodgkin's disease – Time for change, New England Journal of medicine,1997; 337: 495-496 .
16. Karadeniz C, Oguz, Ezer, The etiology of peripheral lymphadenopathy in children , Pediatr Hematol Oncol, 1999; 16: 525-531

17. Langagerdaard Vivian, MD, Nogard, Seasonal Variation in Month of Birth and Diagnosis in Children and Adolescents With Hodgkin Disease and Non-Hodgkin Lymphoma, Journal of Pediatric Hematol / oncology, 2003; 25 (7).
18. Seidel Henry ,Ball, Manual Mosby de exploración física, 2ª edición. Mosby Year Book, 1996
19. Chang Ellen, Biomquist Paul, Seasonal variation in the diagnosis of Hodgkin lymphoma in Sweden, Int. J. Cancer 2005 : 115, pp125-130
20. Duarte T. Hurtado L., Biopsia por aspiración de aguja fina en lesiones de cabeza y cuello: Utilidad y limitaciones; Rev. Cir. Gral. 2004:26
21. Gobbi Paolo, Broglia, Di Giulio, Mantelli, The clinical Value of Tumor Burden at diagnosis in Hodgkin Lymphoma, American Cancer Society 2004; 101: 1824-1833
22. Armitage, Lymphoma, 2006 clasification and treatment Oncology 2006; 20:231-39
23. Quero Hdz., Villareal, Coronado, Biopsia excisional de ganglios periféricos en el diagnóstico de neoplasias malignas en niños, Rev. Méx. de Pediatría 2006; 73: 9-13.
24. Pileri S.A. Ascani S. Leoncini, Sabattini E. Hodgkin's lymphoma: the pathologis's viewpoint, J, Clin. Pathol. 2002; 55: 162-176

25. Franke S., Wlodarska I, Maes, Comparative genomic hybridization pattern distinguishes T-cell Histocyte-Rich B cell Lymphoma predominance Hodgkin's Lymphoma, Am. J Pathology 2002; 161

26. Mathas S. Lietz, Humel F, Mediates resistance of Hodgkin Reed-Sternberg cells to death receptor –induced apoptosis, J Exp. Med. 2004; 199: 1041-1052

27. Carella Angelo, Stem cell transplantation for Hodgkin's disease a review of the literature, Clinical Lymphoma, 2002; 2: 212-221

28. Janz M, Hummel M, Truss, Classical Hodgkin's lymphoma is characterized by high constitutive expression of activating transcription factor 3 which promotes viability of Hodgkin/Reed-Sternberg cells, 2006; 107: 2536-2539

29. Chan W, The Reed-Sternberg cell in classical Hodgkin's disease, Hematol Oncol 2001;19: 1-7

30. Tanijiri T, Shimizu T , Vehira K, Hodgkin's Reed-Sternberg cell line promotes a bidirectional differentiation of CD 4, CD 25, Journal of leucocyte biology ;2007:82

31. Yung, Lynny, David, Hodgkin's lymphoma. Lancet 2003: 361

32. Tiemann, Claviez, Proliferation characteristics in pediatric Hodgkin's lymphoma point to a cell cycle arrest in the G₁ Phase, Modern Pathol, 2005; 18: 1440-1447.

33. Keresztes K. Szollosi, Retrospective analysis of the prognostic role of tissue eosinophil and mast cells in Hodgkin's lymphoma, Pathol. Oncol. 2007 ;13: 237-242
34. Che-Chu, Hsie-Hui, CD 30 Is involved in inhibition of T- cell proliferation by Hodgkin's Reed- Sternberg cells, Cancer Research, 2004; 64: 2148-2152
35. Browne, Pretrosyan, Hernandez, The B-Cell transcription Factors BSAP, and the pan- B-cell Markers CD20, CD22, and CD79a are useful in the differential diagnosis of classic Hodgkin Lymphoma , 2003; 120:767-777
36. Fraga and Forteza J., Diagnosis of Hodgkin's disease an update on histopathological and immunophetypical features, Histopathol 2007; 22: 923-935
37. Poppema S, Potters, Emmens, Inmune reactions in Classical Hoddgkin`s lymphoma, Hematology / Oncology, 2007;21:825-823
38. Romo Mtz., Díaz, Allen, Enfermedad de Hodgkin variedad esclerosis nodular, hallazgo clínico: presentación atípica de un caso, Salu. Uninorte Barranquilla 2004; 18: 41-45
39. Mejía Gilberto, Interpretación clínica de laboratorio 5^{ta} edición Panamericana, México, 1996
40. Ruano, Palafox , García, Utilidad de la tomografía por emisión de positrones combinada con tomografía computarizada en oncología pediátrica, Acta Med. Gpo. Angeles, 2006; 4: 153-157

41. Sánchez Angeles, Hallazgos radiológicos tras el tratamiento de los linfomas, Radiobiología 2005; 5: 11-113
42. Das P, Stevenson , match, Clinical course of thoracic cancer in Hodgkin's disease survivors, Annals of Oncology, 2005; 16: 793-797
43. Alonso Omar, Impacto clínico de la tomografía de emisión por positrones (PET) en pacientes oncológicos y su potencial aplicación en el contexto sanitario y académico nacional, Rev Med. Urug. 2006; 22: 169-178
44. Munker, Glass, Griffeth, Sattar, Contribution of PET imaging to the initial staging and prognosis with Hodgkin's disease, Annals of Oncology 2004; 15: 1699-1704
45. Guy, Beguin Fassotte, Whole- Body positron emission tomography using F-fluorodeoxyglucose compared to standard procedures for staging patients with Hodgkin's disease, Hematologica 2001; 86: 266-273
46. Landgren, Axdorp, Apopulation - based cohort study on early stage Hodgkin Lymphoma treated with radiotherapy alone: with especial reference to older patients, Annals of oncology 2006:17
47. Sánchez, Martínez, Valero, Degeneración cerebelosa con anticuerpos Tr positivos sin linfoma de Hodgkin asociado. Seguimiento durante 4 años, Neurología 2004;19 (8): 457-460

48. Aisenberg, Problems in Hodgkin's disease management, J. American Society of Hematology 1999; 93: 761-779
49. Paulosky, Lastiri, A Progress in the prognosis of adult Hodgkin's lymphoma in the past 35 years trough clinical trials in Argentina , Clynical lymphoma y mieloma, 2004;5 (2)
50. Kuruvilla, Song,Panzarella Phase II study of thalidomide and vinblastine for palliative patients with Hodgkin's lymphoma , Hematology, 2006;11: 25-9
51. Ayoub, Palmer, Terapeuctic and prognosis implications of peripheral blood lymphopenia, in patients with Hoodgkin's disease, Oncology, 1999;34:519-527
52. Díaz, Castellanos, Manejo odontológico del paciente que recibe quimioterapia Rev. ADM 2003;LX: 198-201
53. Lynch, Malcom, Medicina Bucal de Burket 9ª edición, Mc Grawn Hill Interamericana 1996 pp 330-331
54. Regezzi Joseph Patologia Bucal, 3ª edición Mc Grawn Hill Interamericana 2000. 278-280
55. <http://www.shu.com>
56. <http://www.umm.edu>
57. <http://www.conganat.org>
58. <http://www.pacs.unica.it>

59. <http://www.consultem.info>
60. <http://www.wikilearning.com>
61. <http://www.recursos.cnice.mec.es>
62. <http://www.patatabra.com>
63. <http://web.educastur.princast.es>
64. <http://www.cienciasws.com>
65. <http://www.elnacional.com>
66. <http://cancerconsultant.htm>
67. <http://www.cancer.gov>
68. <http://labchile.cl>
69. <http://www.scielo.isciii.es>
70. [http:// www.interscience.wiley.com](http://www.interscience.wiley.com)
71. <http://www.radiologyinfo.ca>

